

PCT/JP03/16036

15.12.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

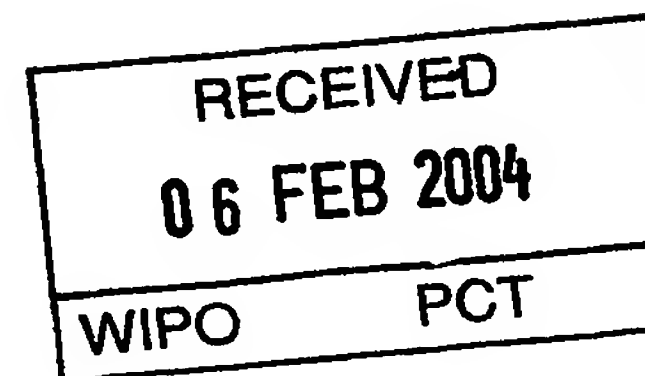
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年12月13日

出願番号
Application Number: 特願2002-361757
[ST. 10/C]: [JP2002-361757]

出願人
Applicant(s): 明治製菓株式会社

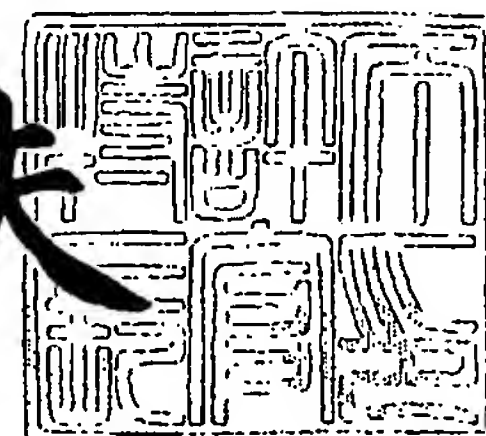


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月22日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3112397

【書類名】 特許願

【整理番号】 PM1696

【提出日】 平成14年12月13日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社
薬品総合研究所内

【氏名】 佐々木 鋭郎

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社
薬品総合研究所内

【氏名】 安藤 孝

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社
薬品総合研究所内

【氏名】 山本 康生

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社
薬品総合研究所内

【氏名】 今井 貴弘

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社
薬品総合研究所内

【氏名】 窪田 大

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社
薬品総合研究所内

【氏名】 野口 勝彦

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 番地 明治製菓株式会社
薬品生産技術研究所内

【氏名】 堀 伸行

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 設楽 永紀

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 渥美 國夫

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 番地 明治製菓株式会社
薬品生産技術研究所内

【氏名】 安田 昌平

【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代表者】 北里 一郎

【電話番号】 03-3273-3357

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008305

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

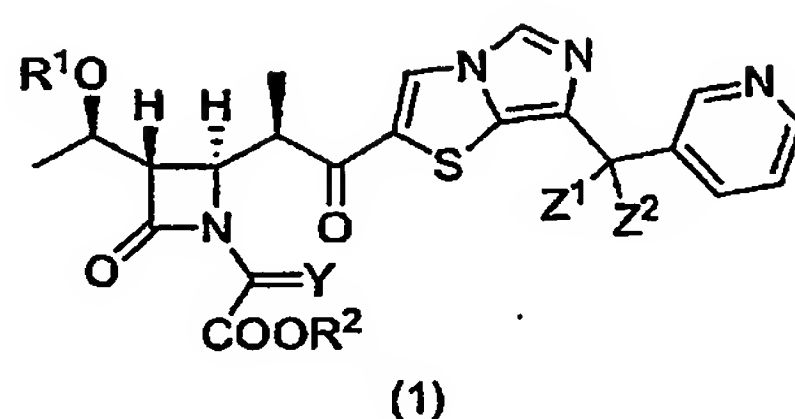
【発明の名称】 2-置換カルバペネム誘導体の中間体および製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】



[式中、R¹は水素原子または水酸基の保護基を表し、R²は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表し、Z¹およびZ²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、またはZ¹およびZ²の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表し、Yは酸素原子、または基P (R³)₃ :

R³は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表す）を表す。]

で表される化合物。

【請求項 2】

Yが酸素原子である、請求項 1 記載の化合物。

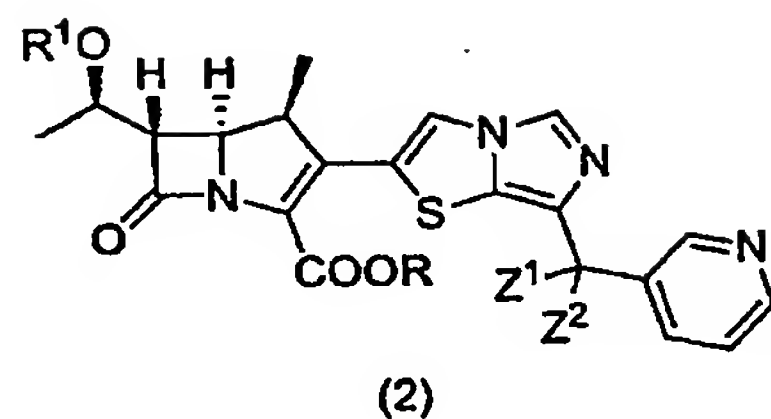
【請求項 3】

Yが基P (C₆H₅)₃である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

式 (2) :

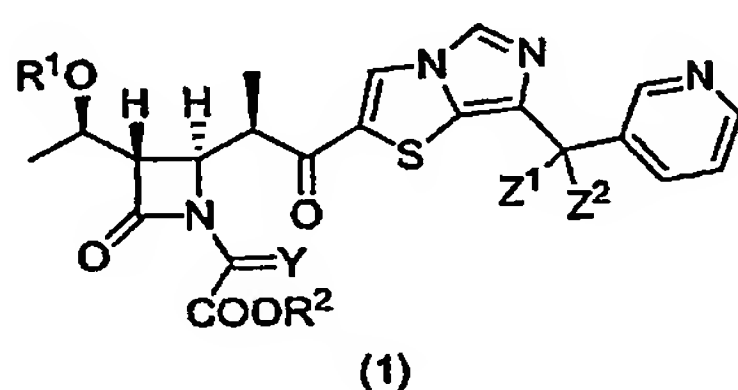
【化2】



[式中、 R^1 は水素原子、または水酸基の保護基を表し、 $COOR$ はカルボキシル基、またはカルボン酸アニオンであるか、または、 R は容易に除去できるカルボキシル基の保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が水酸基もしくは、保護された水酸基を表す。]

の化合物の製造法であって、式(1)：

【化3】



[式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表し、 Y は酸素原子、または基 $P(R^3)_3$ ：

R^3 は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表す）を表す。]

で表される化合物を、カルバペネム環形成条件下で処理する工程を含み、必要であれば、いずれか、またはすべての以下の工程：

- ・ 保護基を除去する工程
- ・ 酸化する工程

を実施することからなる方法。

【請求項 5】

Y が酸素原子である、請求項 4 記載の製造法。

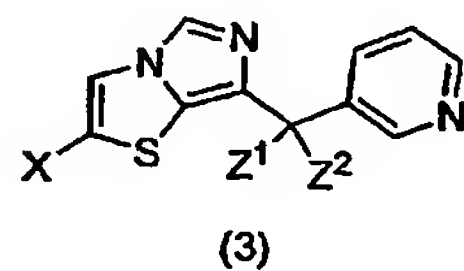
【請求項 6】

Y が基 P (C_6H_5)₃ である、請求項 4 記載の製造法。

【請求項 7】

式 (3) :

【化 4】

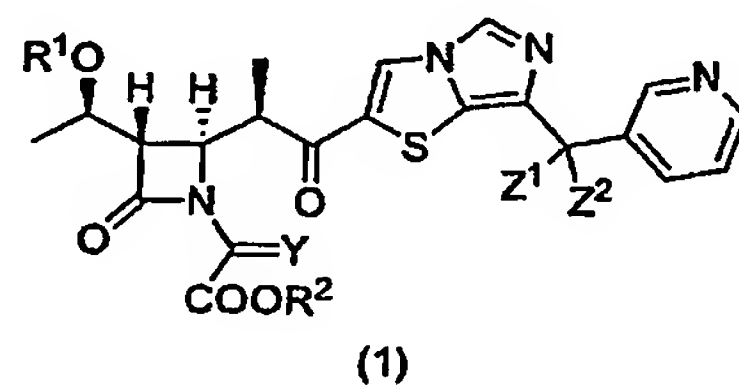


[式中、Z¹およびZ²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、またはZ¹およびZ²の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表し、Xはハロゲン原子を表す。]
で表される化合物。

【請求項 8】

式 (1) :

【化 5】



[式中、R¹は水素原子または水酸基の保護基を表し、R²は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表し、Z¹およびZ²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、またはZ¹およびZ²の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表し、Yは基 P (R³)₃ :

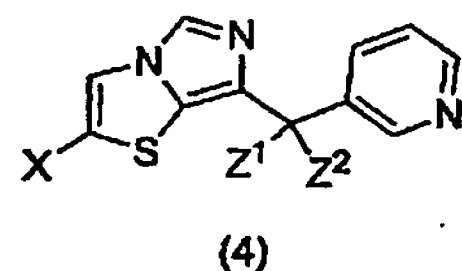
R³は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されてい

てもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表す）を表す。]

の化合物の製造法であって、

式（4）：

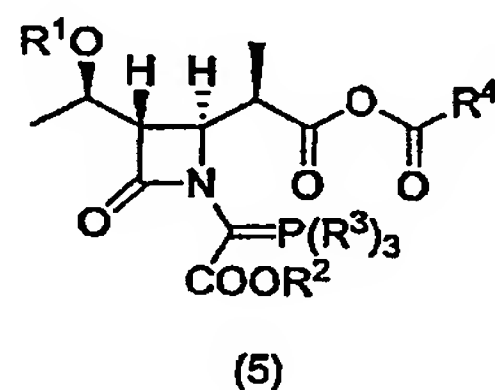
【化6】



[式中、Z¹およびZ²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または一方が水素原子、他方が保護された水酸基を表し、Xはハロゲン原子を表す。]

をグリニア試薬で処理した反応混合物と、式（5）：

【化7】



[式中、R¹は水酸基の保護基を表し、R²は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表し、R³は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、R⁴は置換されていてもよい低級アルキル基、または環上の一以上の水素原子が同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、-NR⁵R⁶（R⁵およびR⁶は同一または異なって低級アルキル基、またはR⁵およびR⁶が一緒になって-(CH₂)_n-基（nは2～6の整数）を示す。）で表される基からなる群から選択される基で置換されていてもよいフェニル基を表す。]

とを反応させることからなる方法。

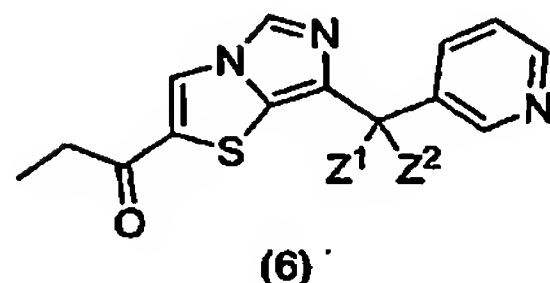
【請求項 9】

Y が基 P (C₆H₅)₃ である、請求項 8 記載の製造法。

【請求項 10】

式 (6) :

【化 8】



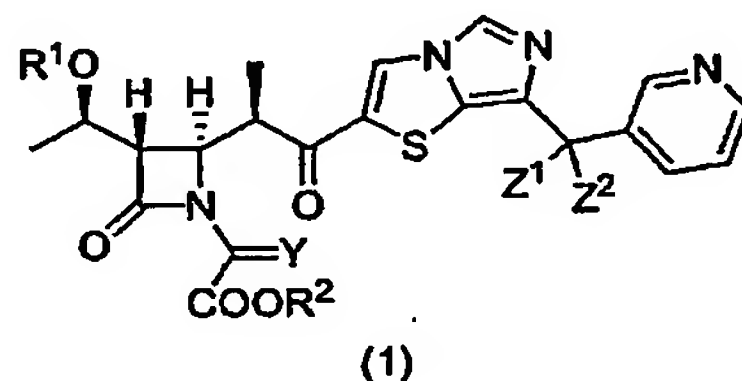
[式中、Z¹および Z²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z¹および Z²の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは、保護された水酸基を表す。]

で表される化合物。

【請求項 11】

式 (1) :

【化 9】

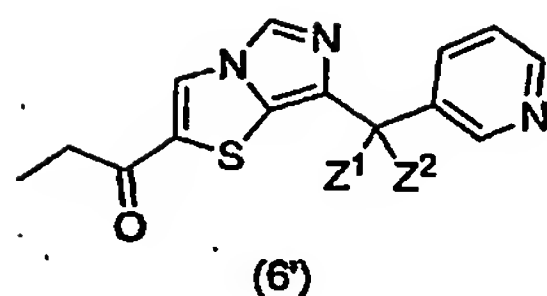


[式中、R¹は水素原子または水酸基の保護基を表し、R²は容易に除去可能なカルボキシ保護基を表し、Z¹および Z²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z¹および Z²の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表し、Y は酸素原子を表す。]

の化合物の以下の各工程からなる製造法であって、

(a) 式 (6') :

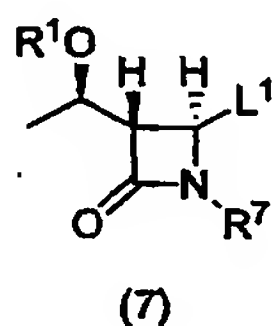
【化 10】



[Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が保護された水酸基を表す。]

で表される化合物をアルカリ金属塩基、または塩基及びI～IV価の金属化合物で処理し、その後、式(7)：

【化 11】



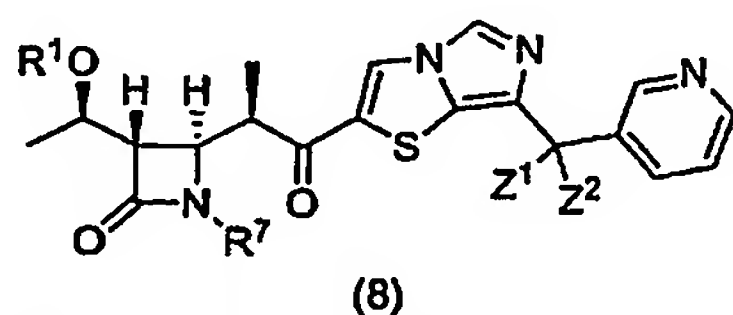
[式中、 R^1 は水酸基の保護基を表し、 R^7 は水素原子、またはアミノ基の保護基を表し、 L^1 は脱離基を表す。]

で表される化合物を反応させる工程を含み、必要であれば、いずれか、またはすべての以下の工程：

- ・ 保護基を除去する工程
- ・ 保護基を導入する工程
- ・ 酸化する工程

を実施し、式(8)：

【化 12】



[式中、 R^1 は水素原子、または水酸基の保護基を表し、 R^7 は水素原子、またはアミノ基の保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、また

は容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表す。]

で表される化合物を製造する第一工程、

(b) 第一工程で得られた式 (8) と

式 (9) :



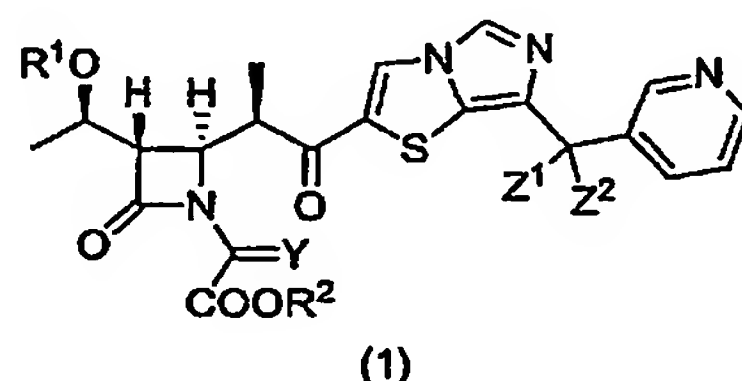
[式中、 L^2 は脱離基を表し、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表す。]

で表される化合物とを塩基存在下で反応させる第二工程を含んでなる製造法。

【請求項 12】

式 (1) :

【化 13】

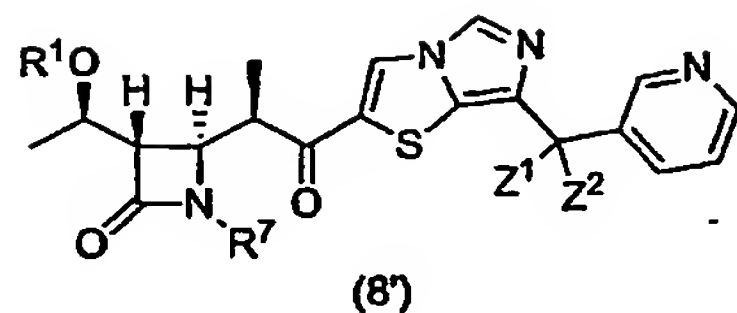


[式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表し、 Y は基 P (R^3)₃ :

R^3 は同一でも異なっても良く、1 以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基 (このアルキル基は 1 以上のハロゲン原子により置換されていてもよい) により置換されていてもよいアリール基を表す) を表す。]

の化合物の製造法であって、式 (8') :

【化14】



[式中、 R^1 水酸基の保護基を表し、 R^7 は水素原子を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が保護された水酸基を表す。]

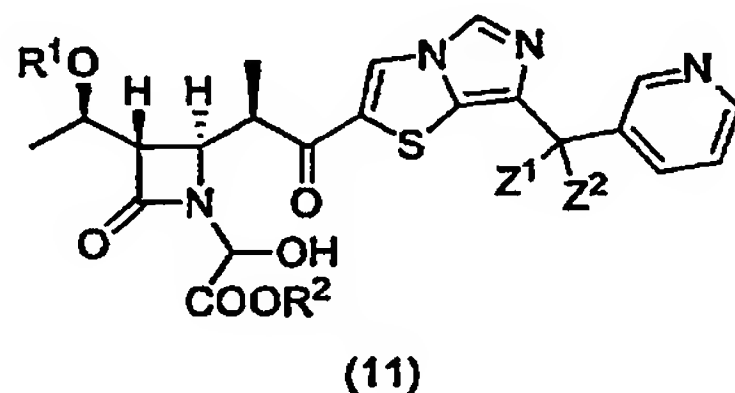
で表される化合物と、式(10)：



[式中、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表す。]

で表される化合物とを反応させ、式(11)：

【化15】

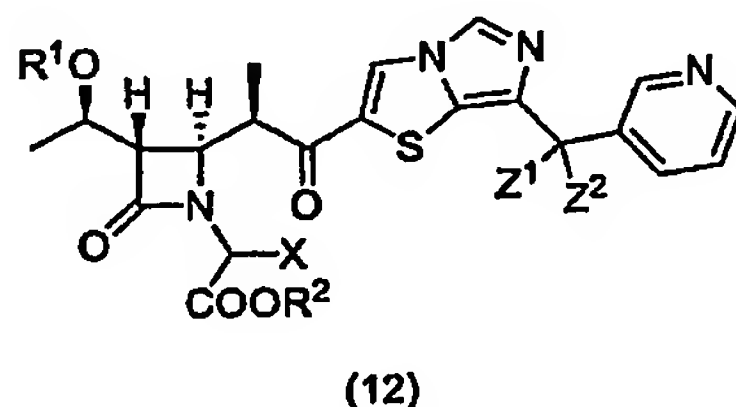


[式中、 R^1 水酸基の保護基を表し、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が保護された水酸基を表す。]

で表される化合物を得た後、ハロゲン化剤と反応させ、

得られた式(12)：

【化16】



[式中、 R^1 水酸基の保護基を表し、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシ保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が保護された水酸基を表し、 X はハロゲン原子を表す。]

で表される化合物と、式(13)：



[式中、 R^3 は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基(このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されてもよい)により置換されていてもよいアリール基を表す。]

で表される化合物とを処理することからなる製造法。

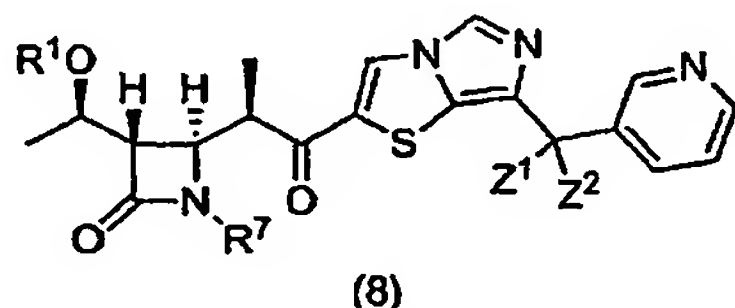
【請求項13】

Y が基 $P(C_6H_5)_3$ である、請求項12記載の製造法。

【請求項14】

式(8)：

【化17】



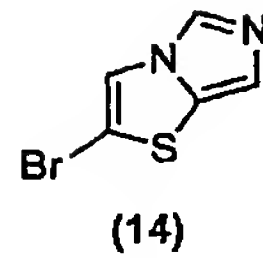
[式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは、保護された水酸基を表し、 R^7 は水素原子、またはアミノ基の保護基を表す。]

で表される化合物。

【請求項15】

式(14)：

【化 18】

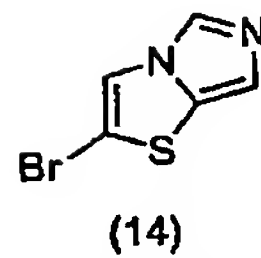


で表される化合物。

【請求項 16】

式 (14)：

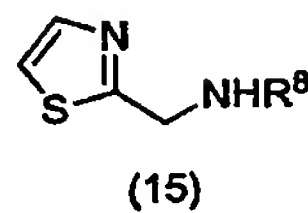
【化 19】



で表される化合物の、次の各工程からなる製造方法であって、

(a) 式 (15)：

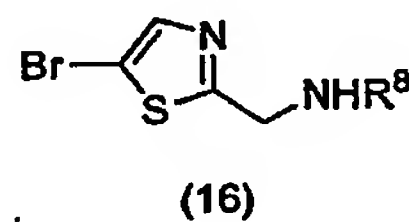
【化 20】



[式中、R⁸は水素原子、またはアミノ基の保護基を表す。]

で表される化合物と臭素化剤とを反応させ、得られた式 (16)：

【化 21】



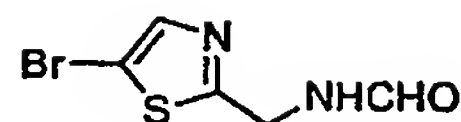
[式中、R⁸は水素原子、またはアミノ基の保護基を表す。]

で表される化合物を、必要であれば、いずれかまたはすべての以下の工程：

- ・ 保護基を除去する工程、
- ・ アミノ基をホルミル化する工程

を行い、式 (17)：

【化 2 2】



(17)

で表される化合物を製造する第一工程、

(b) 第一工程で得られた式 (17) と、脱水剤とを反応させる第二工程、
を含んでなる製造法。

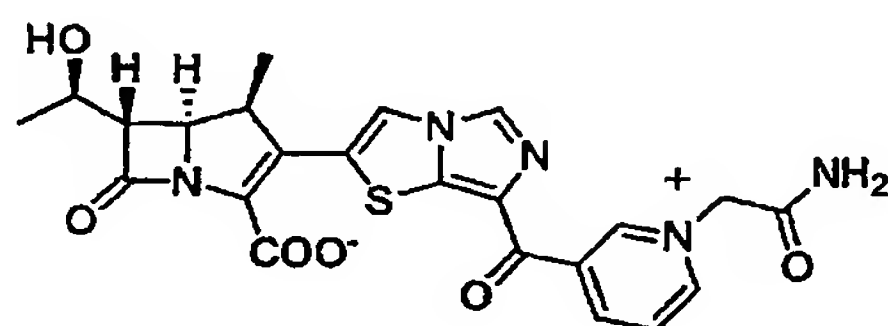
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた抗菌力と広範囲スペクトルを有するカルバペネム誘導体、
式 (18)：

【化 2 3】



(18)

の製造中間体およびその製造法に関する。

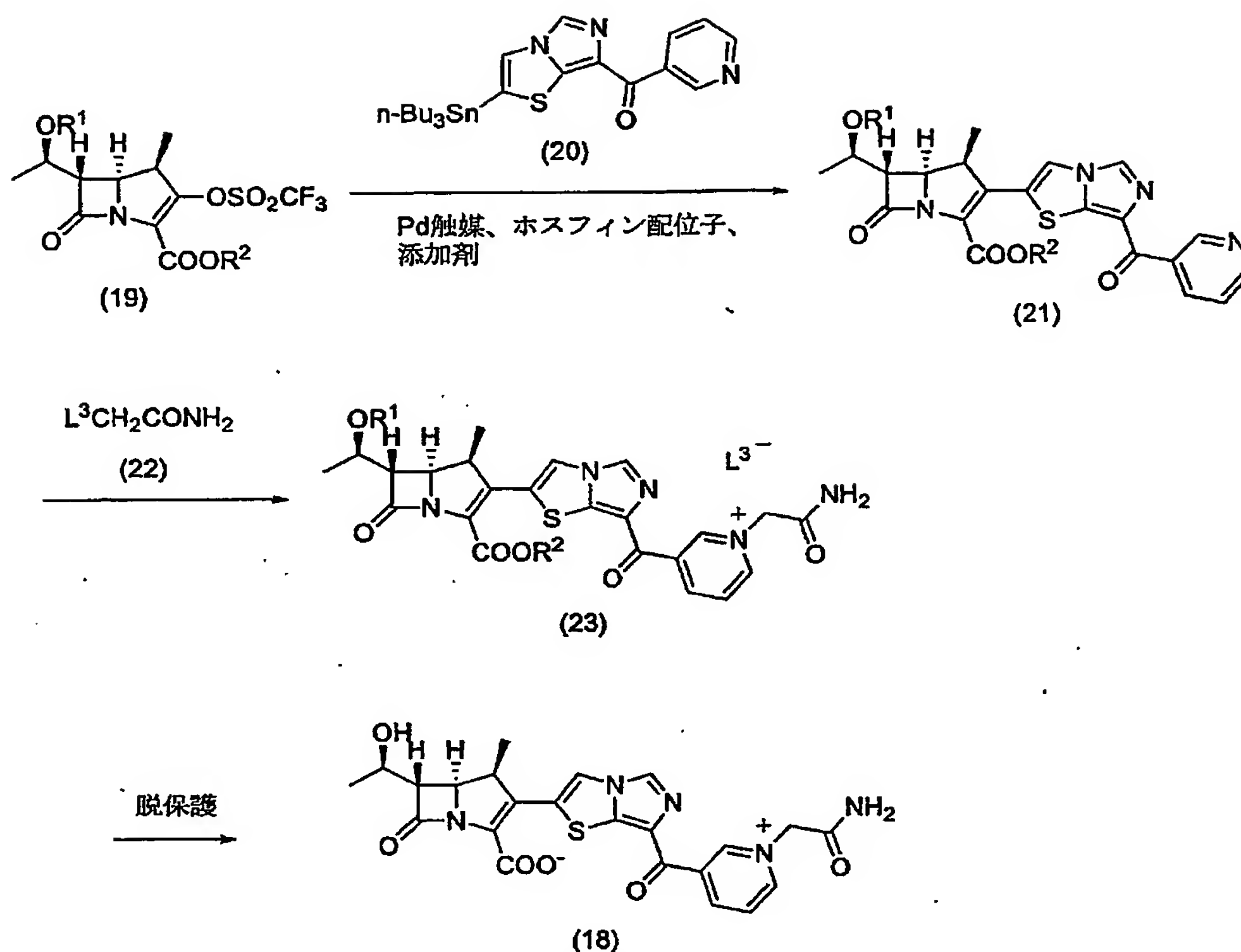
【0002】

【従来の技術】

本発明者らは、特許文献1において、カルバペネム環上の2位に7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール基を有するカルバペネム誘導体 (18) が、MRSA (メチシリン耐性ブドウ球菌)、PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌)、インフルエンザ菌およびβ-ラクタマーゼ産生菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し強い抗菌力を有し、かつDHP-1 (腎デヒドロペプチダーゼ-1) に対して高い安定性を有するとの知見を報告している。これら誘導体の製造法として、下記に示す方法が開示されている。

【0003】

【化24】



[上記式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 R^2 はカルボキシル基の保護基を表し、 L^3 は脱離基を表す。]

【0004】

すなわち、式(19)の化合物に、パラジウム触媒、ホスフィン配位子、添加剤の存在下、式(20)の化合物と反応させ式(21)の化合物を得、さらに、式(22)の化合物と反応させ式(23)の化合物を得た後、脱保護を行って式(18)の化合物を得るものである。

【0005】

【特許文献1】 WO 02/42312

【0006】

【発明が解決しようとしている課題】

上記製造法において、式(20)の化合物、および該化合物を調製する際に用いられる塩化トリアルキルすずなどの試薬は有機すず化合物に属するものであって、高い毒性が知られている。また、式(19)の化合物と式(20)の化合物

との反応の際に用いられるパラジウム触媒、ホスフィン配位子は高価であり、より安価な試薬を使える方法が望まれている。

本発明は、カルバペネム環上の2位に7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール基を有するカルバペネム誘導体(18)を効率的に、安全に、かつ、安価に製造する方法、およびその方法に用いる製造中間体の提供を課題としている。

【課題を解決するための手段】

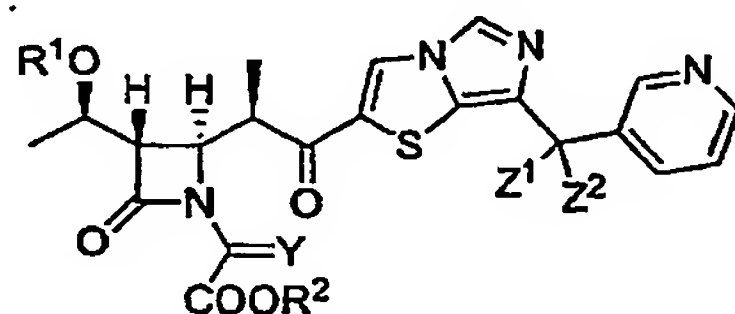
本発明者らは、上記課題を解決するため種々検討した結果、式（１）の化合物を、カルバペネム環形成条件下で処理する工程を含み、必要であれば、保護基を除去する工程および/または酸化する工程を実施することからなる、安全性が高く製造コストが安価である式（２）の化合物の製造法を見出し、本発明に至った。

【0007】

すなわち本発明は、

(1) 式 (1) :

【化 2 5】



(1)

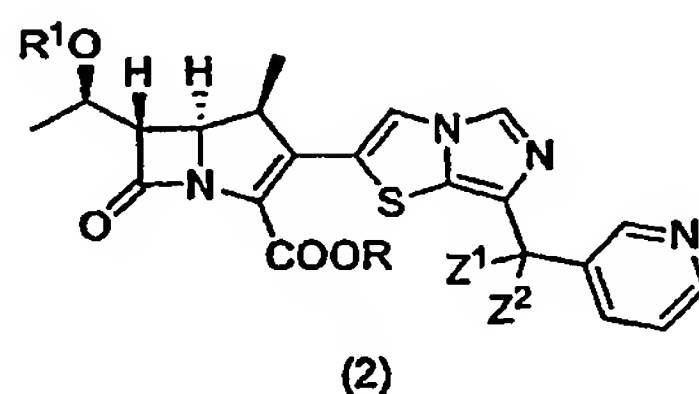
〔式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表し、 Y は酸素原子、または基 $P(R^3)_3$ ：

R³は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表す。）を表す。]

で表される化合物、

- (2) Yが酸素原子である、請求項1記載の化合物、
- (3) Yが基P (C₆H₅)₃である、請求項1記載の化合物、
- (4) 式(2) :

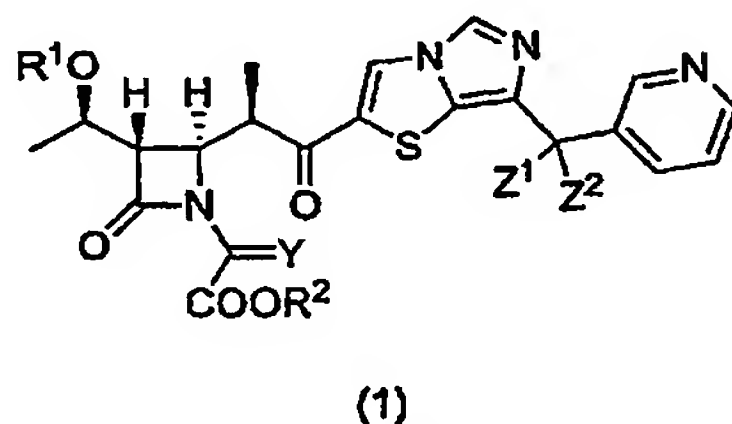
【化26】



[式中、R¹は水素原子、または水酸基の保護基を表し、COORはカルボキシル基、またはカルボン酸アニオンであるか、または、Rは容易に除去できるカルボキシル基の保護基を表し、Z¹およびZ²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、またはZ¹およびZ²の一方が水素原子、他方が水酸基もしくは、保護された水酸基を表す。]

の化合物の製造法であって、式(1) :

【化27】



[式中、R¹は水素原子または水酸基の保護基を表し、R²は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表し、Z¹およびZ²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、またはZ¹およびZ²の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表し、Yは酸素原子、または基P (R³)₃ :

R³は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基(このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい)により置換されていてもよいアリール基を表す)を表す。]

で表される化合物を、カルバペネム環形成条件下で処理する工程を含み、必要であれば、いずれか、またはすべての以下の工程：

- ・ 保護基を除去する工程
- ・ 酸化する工程

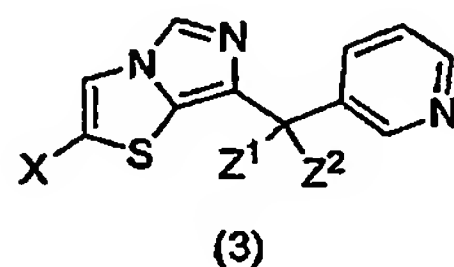
を実施することからなる方法、

(5) Yが酸素原子である、請求項4記載の製造法、

(6) Yが基P (C₆H₅)₃である、請求項4記載の製造法、

(7) 式(3)：

【化28】

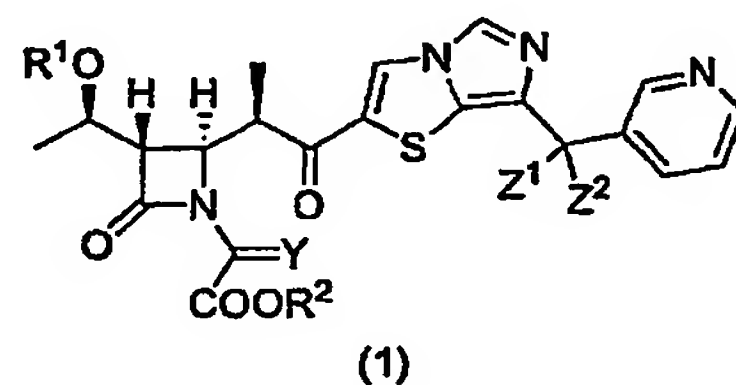


[式中、Z¹およびZ²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、またはZ¹およびZ²の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表し、Xはハロゲン原子を表す。]

で表される化合物。

(8) 式(1)：

【化29】



[式中、R¹は水素原子または水酸基の保護基を表し、R²は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表し、Z¹およびZ²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、またはZ¹およびZ²の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表し、Yは基P (R³)₃：

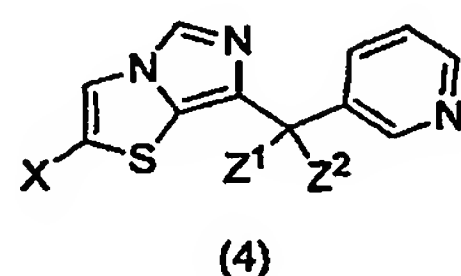
R³は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基（このア

ルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい) により置換されていてもよいアリール基を表す) を表す。]

の化合物の製造法であって、

式(4) :

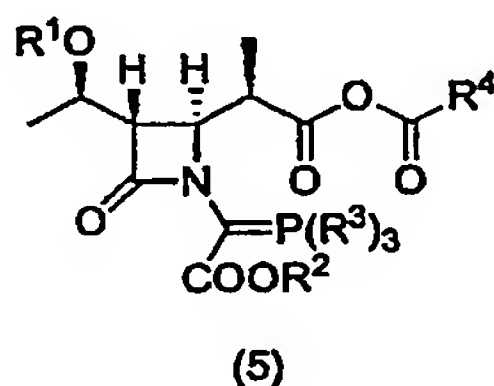
【化30】



[式中、Z¹およびZ²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または一方が水素原子、他方が保護された水酸基を表し、Xはハロゲン原子を表す。]

をグリニア試薬で処理した反応混合物と、式(5) :

【化31】



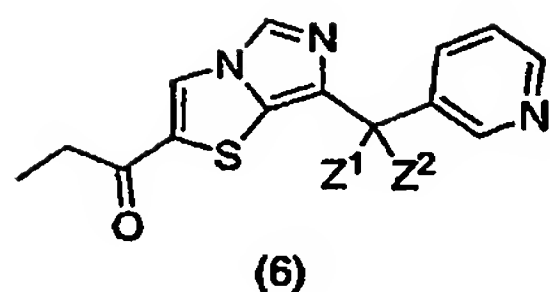
[式中、R¹は水酸基の保護基を表し、R²は容易に除去可能なカルボキシ基の保護基を表し、R³は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基 (このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい) により置換されていてもよいアリール基を表し、R⁴は置換されていてもよい低級アルキル基、または環上の一以上の水素原子が同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、-NR⁵R⁶ (R⁵およびR⁶は同一または異なって低級アルキル基、または R⁵およびR⁶が一緒になって-(CH₂)_n-基 (nは2~6の整数) を示す。) で表される基からなる群から選択される基で置換されていてもよいフェニル基を表す。]

とを反応させることからなる方法、

(9) Yが基P (C₆H₅)₃である、請求項8記載の製造法、

(10) 式 (6) :

【化 3 2】

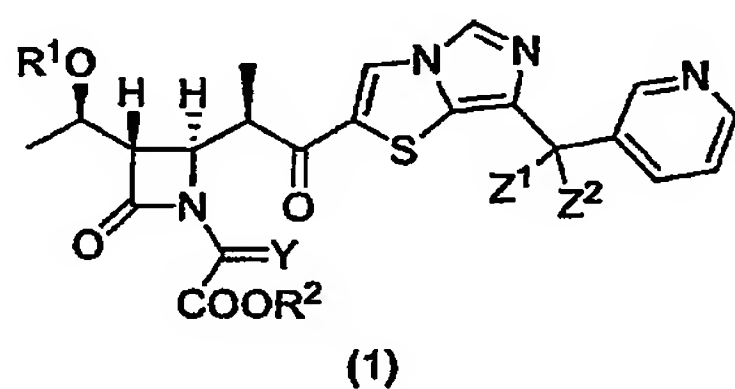


[式中、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは、保護された水酸基を表す。]

で表される化合物、

(11) 式 (1) :

【化 3 3】

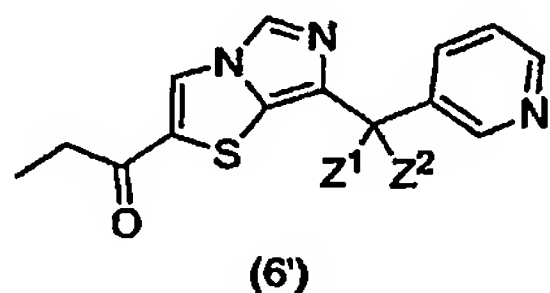


[式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシ保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表し、 Y は酸素原子を表す。]

の化合物の以下の各工程からなる製造法であって、

(a) 式 (6') :

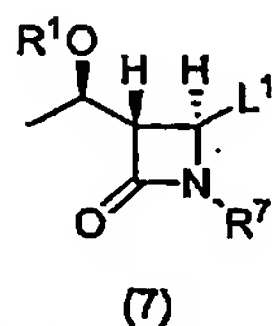
【化 3 4】



[Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が保護された水酸基を表す。]

で表される化合物をアルカリ金属塩基、または塩基及びI～IV価の金属化合物で処理し、その後、式(7)：

【化35】



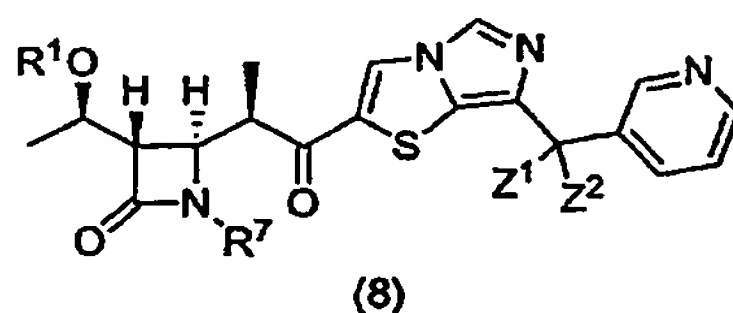
[式中、 R^1 は水酸基の保護基を表し、 R^7 は水素原子、またはアミノ基の保護基を表し、 L^1 は脱離基を表す。]

で表される化合物を反応させる工程を含み、必要であれば、いずれか、またはすべての以下の工程：

- ・ 保護基を除去する工程
- ・ 保護基を導入する工程
- ・ 酸化する工程

を実施し、式(8)：

【化36】



[式中、 R^1 は水素原子、または水酸基の保護基を表し、 R^7 は水素原子、またはアミノ基の保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表す。]

で表される化合物を製造する第一工程、

(b) 第一工程で得られた式(8)と

式(9)：

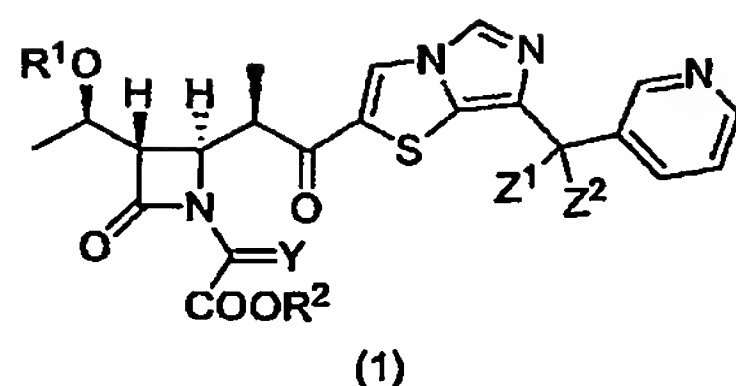


[式中、 L^2 は脱離基を表し、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表す。]

で表される化合物とを塩基存在下で反応させる第二工程を含んでなる製造法、

(12) 式 (1) :

【化 37】

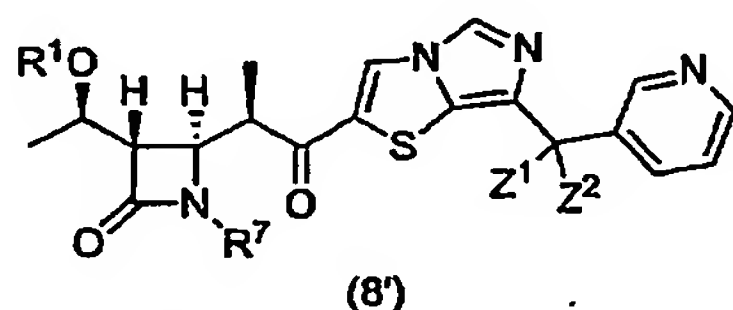


[式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは保護された水酸基を表し、 Y は基 P (R^3)₃ :

R^3 は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表す）を表す。]

の化合物の製造法であって、式 (8') :

【化 38】



[式中、 R^1 水酸基の保護基を表し、 R^7 は水素原子を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が保護された水酸基を表す。]

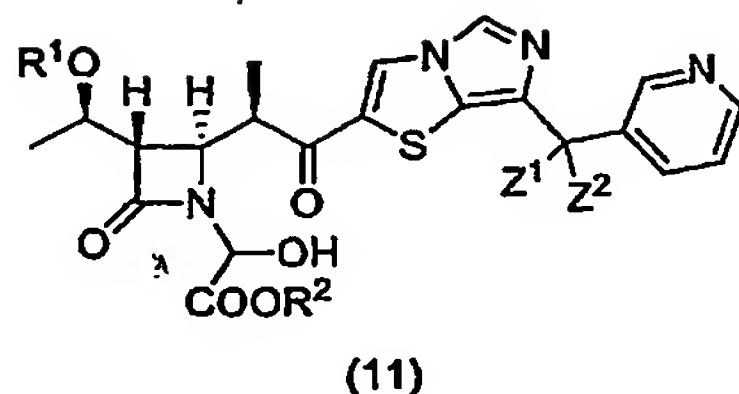
で表される化合物と、式 (10) :



[式中、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表す。]

で表される化合物とを反応させ、式 (11) :

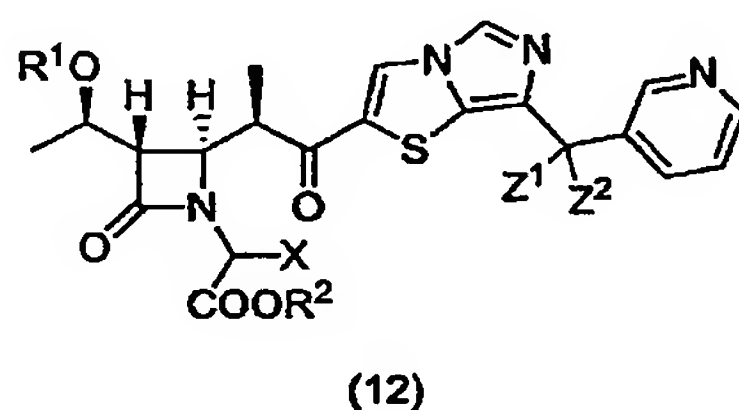
【化 39】



[式中、 R^1 水酸基の保護基を表し、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシ基の保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が保護された水酸基を表す。]

で表される化合物を得た後、ハロゲン化剤と反応させ、
得られた式 (12) :

【化 40】



[式中、 R^1 水酸基の保護基を表し、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシ保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が保護された水酸基を表し、 X はハロゲン原子を表す。]

で表される化合物と、式 (13) :



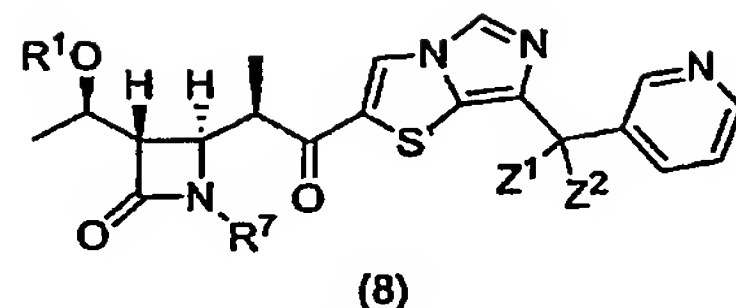
[式中、 R^3 は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基 (このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されてもよい) により置換されていてもよいアリール基を表す。]

で表される化合物とを処理することからなる製造法、

(13) Y が基 $P(C_6H_5)_3$ である、請求項12記載の製造法、

(14) 式 (8) :

【化 4 1】

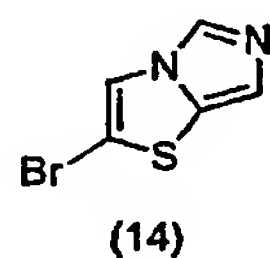


[式中、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、他方が水酸基、もしくは、保護された水酸基を表し、 R^7 は水素原子、またはアミノ基の保護基を表す。]

で表される化合物、

(15) 式 (14) :

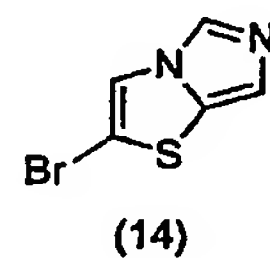
【化 4 2】



で表される化合物、

(16) 式 (14) :

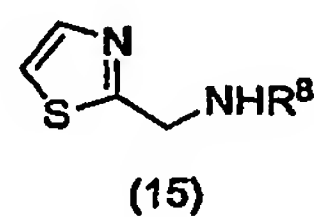
【化 4 3】



で表される化合物の、次の各工程からなる製造方法であって、

(a) 式 (15) :

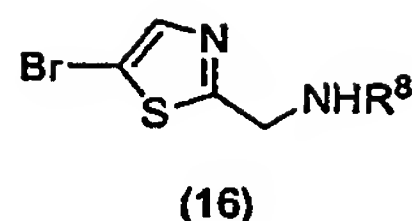
【化 4 4】



[式中、 R^8 は水素原子、またはアミノ基の保護基を表す。]

で表される化合物と臭素化剤とを反応させ、得られた式 (16) :

【化 4 5】



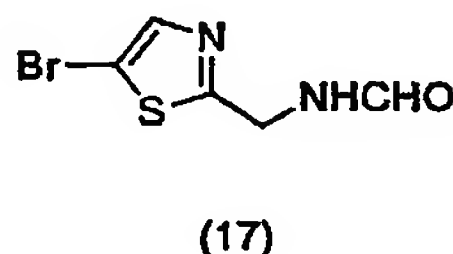
[式中、R⁸は水素原子、またはアミノ基の保護基を表す。]

で表される化合物を、必要であれば、いずれかまたはすべての以下の工程：

- ・ 保護基を除去する工程、
- ・ アミノ基をホルミル化する工程

を行い、式 (17)：

【化 4 6】



で表される化合物を製造する第一工程、

(b) 第一工程で得られた式 (17) と、脱水剤とを反応させる第二工程、
を含んでなる製造法を提供するものである。

【0008】

式 (1)、式 (3)、式 (6)、式 (8)、式 (14) の化合物はカルバペネム環上の2位に7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ [5, 1-b]チアゾール基を有するカルバペネム誘導体 (18) の製造中間体として有用である。

【0009】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明を詳細に説明する。

本明細書の化合物、及びそれらの製造に関わる記述において、低級アルキル基または置換基（例えば低級アルコキシ基）の一部を構成するアルキル基は、特に言及しない場合には、直鎖、分岐、環状、あるいはこれらの組合せのC1-6アルキル基を意味しており、好ましくは、C1-4アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、t-ブチル基などが挙げら

れる。

また、アルケニル部分を含む基においてアルケニル部分に含まれる二重結合の数は特に限定されず、アルケニル部分は、特に言及しない場合には、直鎖状、分枝鎖状、環状、またはそれらの組み合わせのいずれであってもよく、好ましくは直鎖状、分枝鎖状である。アルケニル部分に含まれる二重結合はZ配置またはE配置のいずれでもよい。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、好ましくは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

本明細書において、アリール基または置換基の一部を構成するアリール基は、特に言及しない場合には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリルナフチルなどの6～14員（単環式～3環式、好ましくはフェニル）芳香環を意味する。

【0010】

R¹が表す水酸基の保護基は、カルバペネム誘導体合成に常用される水酸基の保護基であり特に限定されず、例えば、t-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基などのシリル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基などのオキシカルボニル基などが挙げられ、さらに好ましくはt-ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基である。

【0011】

-COORが表すカルボン酸アニオンの塩は、製薬学的に許容される塩であり、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのような金属との無機塩、またはアンモニウム塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基との塩があげられる。

RまたはR²が表すカルボキシル基の保護基は、特に限定されず、例えば、4-ニトロベンジル基、4-メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基などのアラルキル基、アリル基などのアルケニル基、t-ブチルジメチルシリル基などのシリル基などが挙げられる。

【0012】

Yは酸素原子、または基 $P(R^3)_3$ を表す。

R^3 が表す「同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基」とは、低級アルキル基の一または二以上の水素原子が置換されていてもよく、その置換基の具体例としては、塩素原子等のハロゲン原子があげられる。低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基が挙げられる。

また、 R^3 が表す「ハロゲン原子、または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基」は、アリール基の一または二以上の水素原子は置換されていても良く、その置換基の具体例としては低級アルキル基、ハロゲン原子が挙げられ、好ましいアリール基はフェニル基である。

【0013】

R^4 が表す「置換されていてもよい低級アルキル基、または環上の一以上の水素原子が同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、 $-NR^5R^6$ （ R^5 および R^6 は同一または異なって低級アルキル基、または R^5 および R^6 が一緒になって $-(CH_2)_n$ -基（ n は2～6の整数）を示す。）で表される基からなる群から選択される基で置換されていてもよいフェニル基」は、基またはその基が持つ低級アルキル基の一または二以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の具体例としては、塩素原子等のハロゲン原子があげられ、好ましい低級アルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、および2-クロロ-1,1-ジメチルエチル基である。

R^4 が表すフェニル基の一または二以上の水素原子は置換されていてもよく、その置換基の具体例としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子等のハロゲン原子のほか、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基等の直鎖アルキル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基等の分岐鎖アルキル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基等の低級アルコキシ基、*N,N*-ジメチルアミノ基、*N,N*-ジエチルアミノ基等の*N,N*-ジ低級アルキルアミノ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基等の3-7員の環状アルキルアミノ基等が挙げられる。

特に好ましい置換基は、低級アルコキシ基、N，N-ジ低級アルキルアミノ基または3-7員の環状アルキルアミノ基であり、R⁴が表すフェニル基または置換フェニル基は、好ましくは、フェニル基、2-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3，4-ジメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、4-(N，N-ジメチルアミノ)フェニル基、4-(N，N-ジエチルアミノ)フェニル基等が挙げられる。

さらに好ましくは4-メトキシフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、4-(N，N-ジメチルアミノ)フェニル基および4-(N，N-ジエチルアミノ)フェニル基である。

【0014】

Z¹およびZ²が一緒になって形成するカルボニルの保護基は、特に限定されず、例えば、ジメトキシ、ジエトキシのようなジアルコキシ基、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシのようなアルキレンジオキシ基、エチレンジチオ、トリメチレンジチオのようなアルキレンジチオ基、ジメチルヒドラゾン、フェニルヒドラゾンなどのヒドラゾン基、オキシム基、O-メチルオキシム基、O-ベンジルオキシム基、メチレン基などが挙げられる。好ましいカルボニルの保護基はジメトキシ基、ジエトキシ基などのジアルコキシ基、ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン基である。

Z¹およびZ²の一方が水素原子を表し、他方が保護された水酸基を表す場合の水酸基の保護基は、特に限定されず、例えば、t-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基などのシリル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基などのオキシカルボニル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基などのアルキル基などが挙げられる。好ましい水酸基の保護基はトリメチルシリル基、トリエチルシリル基である。

【0015】

L¹が表す脱離基とは、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基などのアシルオキシ基、ベンゼンスルホンオキシ基などのスルホンオキシ基、アセチルチオ基

などのアルカノイルチオ基、メチルチオ基などのアルキルチオ基、メチルスルフィニル基、ベンゼンスルフィニル基などのスルフィニル基、メタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基などのスルホニル基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが挙げられ、好ましくは、アセトキシ基などである。

L^2 が表す脱離基とは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基などのスルホニルオキシ基などである。好ましくは塩素原子などである。

R^7 、および、 R^8 のアミノ基の保護基とはホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基などのアシル基、ベンジル基などのアラルキル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などのオキシカルボニル基、ベンゼンスルホニル基などのスルホニル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基などのシリル基などである。好ましくはホルミル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基などである。

【0016】

本発明の好ましい態様においては、 R^1 は水素原子または水酸基の保護基を表し、 $COOR$ はカルボキシ基、または、カルボン酸アニオンであるか、または、基 R は容易に除去できるカルボキシ保護基を表し、 R^2 は容易に除去できるカルボキシ保護基を表し、 X は臭素原子、またはヨウ素原子を表し、 Y は酸素原子、または基 P (C_6H_5)₃を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または一方が水素原子を表し、他方が保護された水酸基を表す。

【0017】

式(1)の好ましい具体例としては、

(3*S*, 4*R*)-1-アリルオキシオキザリル-3-[(1*R*)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1*R*)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-*b*]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

(3*S*, 4*R*)-1-アリルオキシオキザリル-3-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1*R*)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル

) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキソエチル] アゼチジン-2-オン

(3 S, 4 R) -1- [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] -3- [(1 R) -1- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4- { (1 R) -1-メチル-2- [7- (ピリジン-3-イル) トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキソエチル} アゼチジン-2-オン

(3 S, 4 R) -1- [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] -3- [(1 R) -1- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4- { (1 R) -1-メチル-2- [7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキソエチル} アゼチジン-2-オン

(3 S, 4 R) -1- [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] -3- [(1 R) -1-ヒドロキシエチル] -4- { (1 R) -1-メチル-2- [7- (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキソエチル} アゼチジン-2-オン

(3 S, 4 R) -1- [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] -3- [(1 R) -1- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4- [(1 R) -1-メチル-2- [7- (ピリジン-3-イル) ジエトキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキソエチル] アゼチジン-2-オン

式 (3) の好ましい具体例としては、

2-ブロモ-7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ブロモ-7- (ピリジン-3-イル) トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ブロモ-7-ジエトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ブロモ-7- (ピリジン-3-イル) ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ [

5, 1-b] チアゾール

式 (6) の好ましい具体例としては、

2-プロピオニル-7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [

5, 1-b] チアゾール

2-プロピオニル-7- (ピリジン-3-イル) トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-プロピオニル-7- (ピリジン-3-イル) ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

式 (9) の好ましい具体例としては、

(3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - [7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2-オキソエチル] アゼチジン-2-オン

(3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - [7- (ピリジン-3-イル) トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2-オキソエチル] アゼチジン-2-オン

(3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - [7- (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2-オキソエチル] アゼチジン-2-オン

(3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - [7- (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2-オキソエチル] アゼチジン-2-オン

(3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (トリエチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - [7- (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2-オキソエチル] アゼチジン-2-オン

が挙げられる。

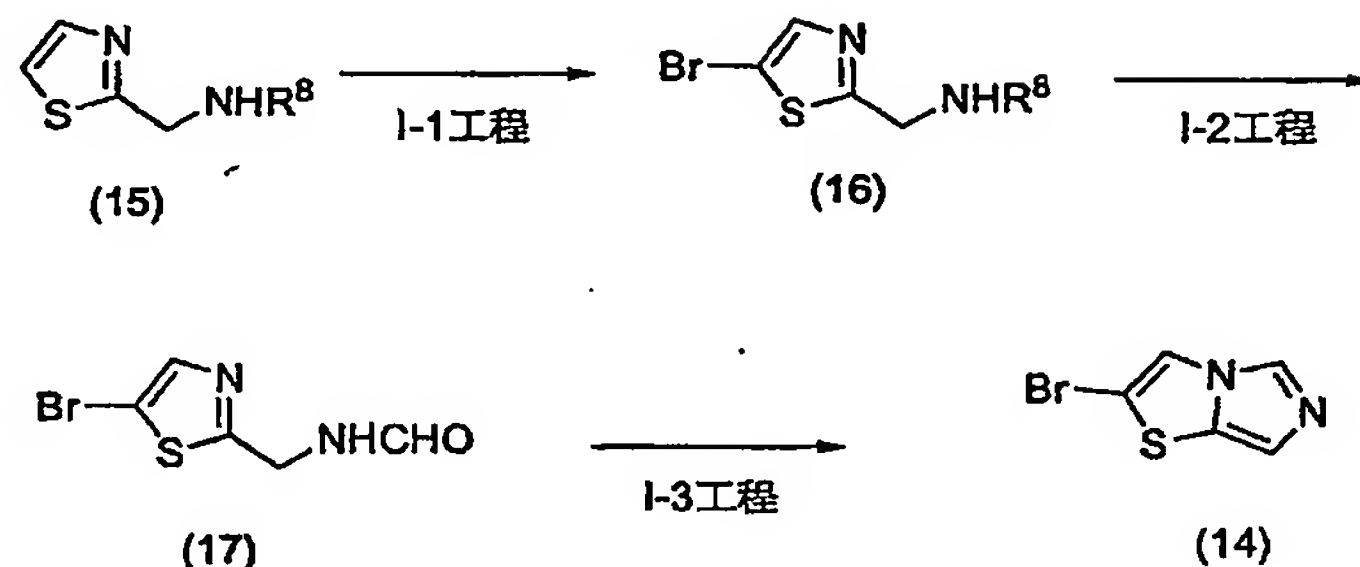
【0018】

次に本発明による製造法を説明する。

式(14)の化合物は、以下に示すスキームIの方法により合成することができる。

【0019】

【化47】スキーム I



[式中、 R^8 は水素原子、またはアミノ基の保護基を表す。]

スキームIの方法は、I-1工程において、式(15)の化合物を臭素化剤と反応させ式(16)の化合物を得、I-2工程において、 R^8 が水素原子、またはホルミル基以外の保護基であるとき、 R^8 をホルミル基に変換する工程であり、必要であれば式(16)の化合物の保護基を除去した後、アミノ基をホルミル化することにより式(17)の化合物を得、I-3工程において、式(17)の化合物と脱水剤とを反応させることにより式(14)の化合物を得るものである。

【0020】

I-1工程は、式(15)の化合物(特開平8-311071に記載)の臭素化の反応であり、式(15)の化合物と臭素化剤とを、反応に関与しない溶媒中、塩基、添加剤存在下、反応させることにより式(16)の化合物を得ることができる。

I-1工程で用いられる溶媒は反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、エチルアルコール、メチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、水などの、単独、または混合溶媒が挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフランと水の混合溶媒である。

塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、酢

酸ナトリウムなどが挙げられる。好ましくは、水酸化ナトリウムである。

添加剤としては、塩化ナトリウム、臭化ナトリウムなどの塩、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウムなどの緩衝剤が挙げられる。好ましくは、臭化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムである。用いられる添加剤の量は、式(15)の化合物の重量の5ないし50倍量が好ましい。

臭素化剤としては臭素、N-ブロモコハク酸イミドなどが挙げられる。好ましくは、臭素である。用いられる臭素化剤の量は、好ましくは、5ないし10モル当量である。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、0℃から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

このようにして得られた式(16)の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0021】

I-2工程は、式(16)の化合物の R^8 が水素原子、またはホルミル基以外の保護基のとき、 R^8 をホルミル基に変換する工程であり、必要であれば、式(16)の化合物の保護基を除去した後、アミノ基をホルミル化することにより式(17)の化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基の除去の反応は保護基の種類により異なるが、一般の有機合成化学におけるアミノ基の保護基の除去の反応を参考にして行うことができる。

例えば、式(16)の化合物のアミノ基の保護基 R^8 が t -ブトキシカルボニル基の場合、式(16)の化合物をメタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ヘキサン、アニソールなどの反応に関与しない溶媒中、-20℃から用いられる溶媒の還流温度において、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの酸、三塩化アルミニウム、ブロムカテコールボラン、トリメチルシリルトリフルオロメタンスル

ホネートなどのルイス酸を 0.1 ないし 100 モル当量用い、10 分ないし 24 時間反応させることにより t-ブトキシカルボニル基を除去することができる。

アミノ基のホルミル化の反応は一般の有機合成化学におけるアミノ基のホルミル化の反応を参考にして行うことができる。すなわち、式 (16) の化合物の R⁸ が水素原子、または式 (16) の化合物のアミノ基の保護基の除去の反応後、塩化メチレン、クロロホルム、水、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ヘキサンなどの反応に関与しない溶媒中、または溶媒を用いることなく、-20℃ から用いられる溶媒の還流温度において、ギ酸エチル、ギ酸 n-プロピルなどのギ酸エステル、ギ酸酢酸無水物、ギ酸ピバリン酸無水物などの混合酸無水物、ギ酸 (4-ニトロフェニル) エステルなどの活性エステルなどを 1 ないし 100 モル当量用い、10 分ないし 24 時間反応させることによりアミノ基をホルミル化することができる。

このようにして得られた式 (17) の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0022】

I-3 工程は式 (17) の化合物の環化反応であり、特開平 8-311071 記載の方法を参考にして行うことができる。すなわち、式 (17) の化合物と脱水剤とを、反応に関与しない溶媒中、または溶媒を用いることなく、反応させることにより式 (14) の化合物を得ることができる。

I-3 工程で用いられる溶媒は反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどが挙げられる。好ましくは、トルエンである。

脱水剤としては、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、ポリリン酸、硫酸、塩化チオニル、トリフルオロ酢酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物などが挙げられる。好ましくは、オキシ塩化リンである。用いられる脱水剤の量は、好ましくは、1 ないし 100 モル当量である。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、-20℃ から用いられる溶媒

の還流温度である。

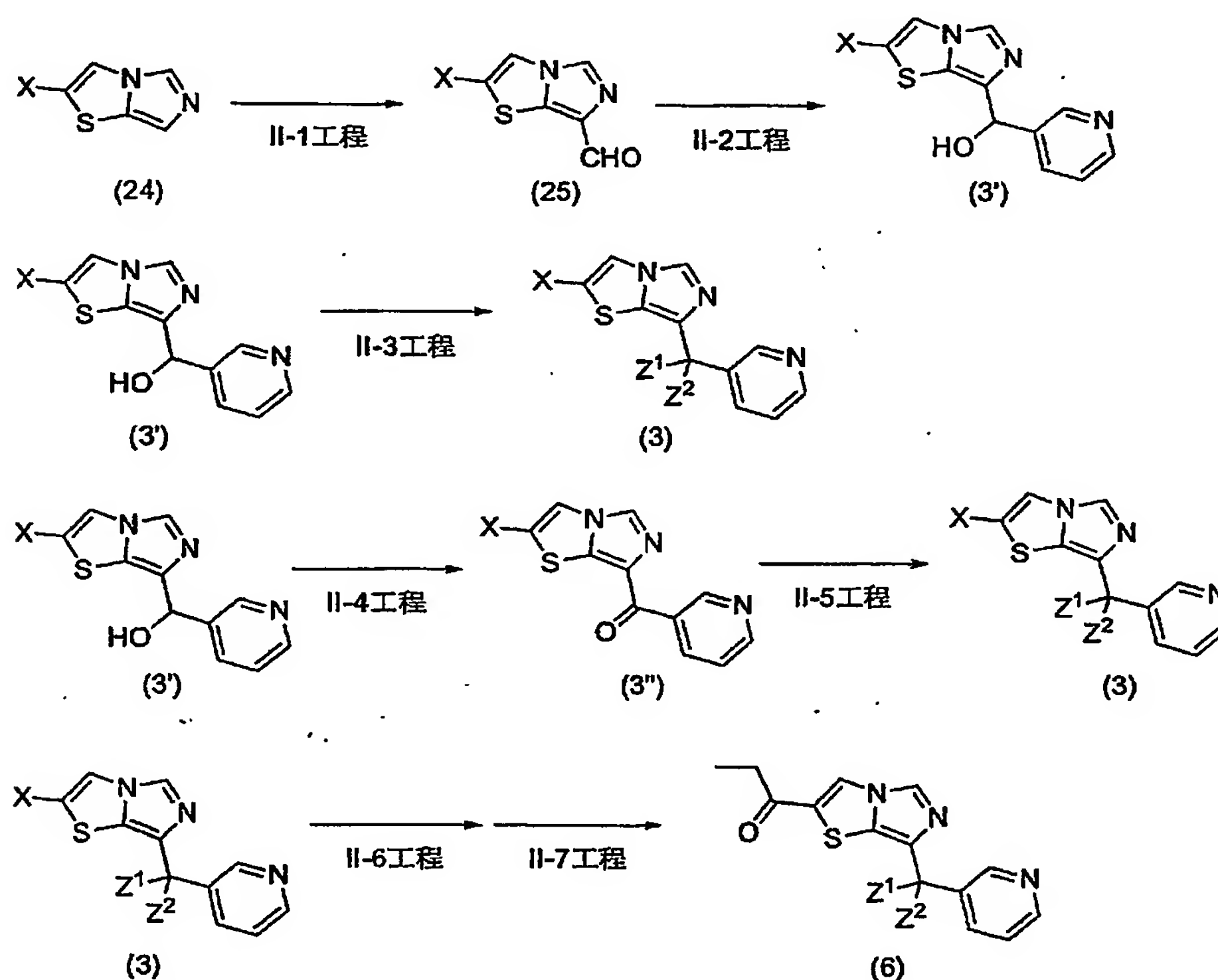
反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

このようにして得られた式(14)の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0023】

式(3)、(6)の化合物は、例えば、以下に示すスキームIIの方法により合成することができる。

【化48】スキームII



[式中、Z¹およびZ²は一緒になって容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、またはZ¹およびZ²の一方が水素原子、他方が保護された水酸基を表す。]

【0024】

II-1工程は、式(24)の化合物のホルミル化の反応であり、特開平8-3110

71の方法を参考にして行うことができる。すなわち、式(24)の化合物と、別途調製したビルスマイヤー錯体とを、反応に関与しない溶媒中反応させることにより式(25)の化合物を得ることができる。

II-1工程で用いられる溶媒は反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ニトロベンゼンなどが挙げられる。好ましくは、塩化メチレンである。

ビルスマイヤー錯体とは、当業者に周知のホルミル化の反応において用いられる反応剤であり、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルホルムアニリド、N-ホルミルモルホリン、N,N-ジイソプロピルホルムアミドなどと、オキシ塩化リン、ホスゲン、塩化オキサリル、塩化チオニルなどのハロゲン化試剤との反応により得られるメチレンイミニウム化合物のことである。用いられるビルスマイヤー錯体の量は、好ましくは、1ないし10モル当量である。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、-20℃から用いられる溶媒の還流温度である。

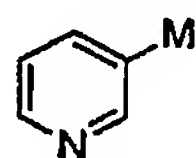
反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

このようにして得られた式(25)の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0025】

II-2工程は、式(25)の化合物のホルミル基に対する、3-メタロピリジン：

【化49】



[式中、Mはリチウム、MgBr、MgIなどの金属カチオンを表す。]

の反応であり、式(25)の化合物と、別途調製した3-メタロピリジンとを、

反応に関与しない溶媒中反応させることにより式(3')の化合物を得ることができる。

II-2工程で用いられる溶媒は、反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ヘキサンなどが挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフランである。

3-メタロピリジンの調製は当業者に周知であり、例えば、3-ブロモピリジン、3-ヨードピリジンなどと、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなどの有機リチウム化合物、またはエチルマグネシウムブロミド、メチルマグネシウムヨーダイドなどのグリニア試薬、金属マグネシウムなどを、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ヘキサンなどの溶媒中、-100℃ないし用いられる溶媒の還流温度で10分ないし24時間反応させることにより調製できる。用いられる3-メタロピリジンの量は、好ましくは1ないし2モル当量である。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、-100℃から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

このようにして得られた式(3')の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0026】

II-3工程は、式(3')の化合物の水酸基の保護の反応であり、Z¹およびZ²の一方が水素原子を表し、他方が保護された水酸基を表す場合の式(3)の化合物を得ることができる。

II-3工程において用いられる水酸基の保護基は特に限定されず、例えば、t-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基などのシリル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基などのオキシカルボニル基、ベンジル

基、4-メトキシベンジル基などのアラルキル基などが挙げられ、好ましくはトリエチルシリル基である。

この水酸基の保護の反応は、保護基の種類によって異なるが、一般の有機合成反応における水酸基の保護の反応を参考にして行うことができる。例えば、保護基がトリエチルシリル基である場合、式(3')の化合物を塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの反応に関与しない溶媒中、 -20°C から用いられる溶媒の還流温度において、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、イミダゾールなどの塩基存在下、トリエチルシリルクロリド、トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネートなどのトリエチルシリル化剤を1ないし10モル当量用い、10分から24時間反応させることにより式(3)の化合物を得ることができる。

このようにして得られた、 Z^1 および Z^2 の一方が水素原子を表し、他方が保護された水酸基を表す場合の式(3)の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0027】

II-4工程は、式(3')の化合物の水酸基を酸化する反応であり、式(3)の Z^1 および Z^2 が一緒になって酸素原子を表す場合の式(3'')の化合物を得ることができる。

II-4工程における、水酸基の酸化の反応は、水酸基以外の原子、官能基に関与しないものであれば特に限定されず、一般の有機合成化学における水酸基の酸化の反応を参考にして行うことができる。例えば、二酸化マンガンを用いる酸化反応の場合、式(3')の化合物を塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどのような反応に関与しない溶媒中、 -20°C から用いられる溶媒の還流温度において、二酸化マンガンに式(3')の化合物の重量の1ないし10倍量用い、10分から24時間反応させることにより式(3'')の化合物を得ることができる。

このようにして得られた、式(3'')の化合物は、通常の後処理をすること

により得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0 0 2 8】

II-5 工程は、式 (3'') の化合物のカルボニル基の保護の反応であり、 Z^1 および Z^2 が一緒になって容易に除去できるカルボニル基の保護基を表す場合の式 (3) の化合物を得ることができる。

II-5 工程で用いられるカルボニルの保護基は特に限定されず、例えば、ジメトキシ、ジエトキシのようなジアルコキシ基、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシのようなアルキレンジオキシ基、エチレンジチオ、トリメチレンジチオのようなアルキレンジチオ基、ジメチルヒドラゾン、フェニルヒドラゾンなどのヒドラゾン基、オキシム基、O-メチルオキシム基、O-ベンジルオキシム基、メチレン基などが挙げられる。好ましいカルボニルの保護基はジメトキシ基、ジエトキシ基などのジアルコキシ基、ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン基が挙げられ、好ましくはジメトキシ基である。このカルボニル基の保護の反応は、保護基の種類によって異なるが、一般の有機合成反応におけるカルボニル基の保護の反応を参考にして行うことができる。

例えば、カルボニル基の保護基がジメトキシ基である場合、式 (3'') の化合物をメタノール中、 -20°C から還流温度において、1 ないし 100 モル当量のオルトギ酸トリメチル存在下、1 ないし 30 モル当量の硫酸、トシル酸などの酸を用い、10 分から 24 時間処理することにより、 Z^1 および Z^2 が一緒になって容易に除去できるカルボニル基の保護基を表す場合の式 (3) の化合物を得ることができる。

このようにして得られた、 Z^1 および Z^2 が一緒になって容易に除去できるカルボニル基の保護基を表す場合の式 (3) の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0 0 2 9】

II-6 工程、II-7 工程は反応に関与しない溶媒中、II-6 工程で、式 (3) をグリニア試薬で処理し、次いで、II-7 工程でプロピオン酸誘導体と反応させることにより式 (6) の化合物を得るものである。

II-6 工程で用いられる溶媒は反応に関与しないものであれば良く、例えば、塩化メチレン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエンなどが挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフランである。

用いられるグリニア試薬は、特に限定されず、例えば、アルキルマグネシウムクロリド、アルキルマグネシウムブロミド、アルキルマグネシウムヨーダイド、アリールマグネシウムブロミドが挙げられ、好ましくは、アルキルマグネシウムブロミドである。用いられるグリニア試薬の量は、好ましくは、1 ないし 2 モル当量である。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、 -100°C から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10 分ないし 24 時間である。

このようにして得られた反応混合物は、そのまま II-7 工程で用いられる。

【0030】

II-2 工程で用いられるプロピオン酸誘導体は、N-メチル-N-メトキシプロピオンアミド、プロピオン酸無水物、塩化プロピオニル、プロピオン酸（ピリジン-2-イルチオ）エステルなどが挙げらる。好ましくは、N-メチル-N-メトキシプロピオンアミドである。用いられるプロピオン酸誘導体の量は、好ましくは、1 ないし 3 モル当量である。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、 -100°C から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10 分ないし 24 時間である。

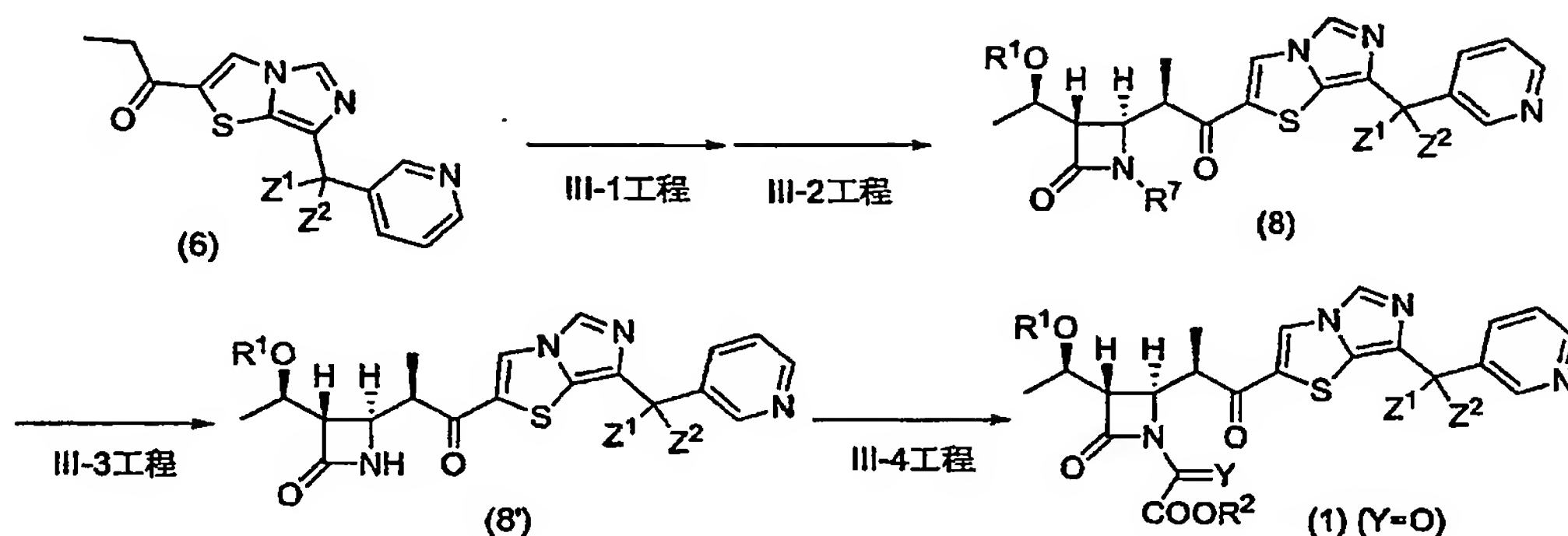
このようにして得られた式 (6) の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができ

る。

【0031】

Yが酸素である式(1)の化合物は、以下のスキームIIIの方法により合成できる。

【化50】スキームIII

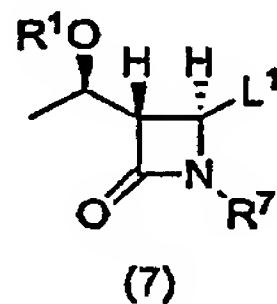


[式中、 R^1 は水酸基の保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または Z^1 および Z^2 の一方が水素原子、保護された水酸基を表し R^7 は水素原子、またはアミノ基の保護基を表す。]

【0032】

スキームIIIの方法は、III-1工程で、式(6)の化合物を、反応に関与しない溶媒中、必要であれば添加剤存在下、アルカリ金属塩基、または塩基およびI~IV価の金属化合物で処理して金属エノラートとし、次いでIII-2工程で式(7)の化合物:

【化51】



[式中、 R^1 は水酸基の保護基を表し、 R^7 は水素原子、またはアミノ基の保護基を表し、 L^1 は脱離基を表す。]

と反応させて式(8)の化合物を得、必要であれば、III-3工程において、保護基を除去する工程および/または酸化する工程および/または保護基を導入する

工程を実施した後、III-4工程で式(8)の化合物と式(9)：



[式中、 R^2 は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表し、 L^2 は脱離基を表す。]

で表される化合物とを反応させてYが酸素原子である式(1)の化合物を得るものである。

【0033】

III-1工程においては、式(6)の化合物をアルカリ金属塩基で処理して対応する金属エノラートとする方法(以下、方法Aとする)、または、式(6)の化合物を塩基およびI~IV価の金属化合物で処理して対応する金属エノラートとする方法(以下、方法Bとする)がある。

III-1工程における、上記方法Aにおいて用いられる溶媒は、反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ヘキサンなどが挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフランである。

用いられる添加剤としては、塩化リチウム、臭化リチウム、酢酸リチウムなどのリチウム塩が好ましい。用いる添加剤の量は、1ないし10モル当量が好ましい。

用いられるアルカリ金属塩基としては、式(6)の化合物のカルボニル基のアルファ位から水素原子を引き抜いてエノラートを形成し得るに十分な塩基性を有すれば、特に限定されず、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムイソプロピルシクロヘキシルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ブロモマグネシウムジイソプロピルアミド、ヨードマグネシウムジイソプロピルアミド、ブロモマグネシウムビストリメチルシリルアミド、ヨードマグネシウムビストリメチルシリルアミド、リチウム-N-イソプロピル-N-フェニルアミド、リチウム-N-イソプロピル-N-ナフチルアミドなどのアルカリ金属アミド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属、カリウム-t-ブトキシド、ナトリウム-t-ブトキシド

などのアルカリ金属アルコキシド、*n*-ブチルリチウム、メチルリチウム、フェニルリチウムなどの有機リチウム化合物が挙げられる。これらは単独、あるいは複数を組み合わせて使用することができる。好ましいアルカリ金属塩基は、リチウムビストリメチルシリルアミドである。用いられるアルカリ金属塩基の量は1ないし3モル当量が好ましい。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、 -100°C から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

【0034】

III-1工程における、上記方法Bにおいて用いられる溶媒は、反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、ヘキサン、塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。好ましくは、塩化メチレンである。

用いられる塩基は、特に限定されず、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー*n*-ブチルアミン、*N*-エチルピペリジン、*N*-メチルモルホリンなどの第3級アミン、ピリジン、2,6-ルチジン、*N*, *N*-ジメチルアミノピリジンなどの芳香族アミン、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムイソプロピルシクロヘキシルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、プロモマグネシウムジイソプロピルアミド、ヨードマグネシウムジイソプロピルアミド、プロモマグネシウムビストリメチルシリルアミド、ヨードマグネシウムビストリメチルシリルアミド、リチウム-*N*-イソプロピル-*N*-フェニルアミド、リチウム-*N*-イソプロピル-*N*-ナフチルアミドなどのアルカリ金属アミド、カリウム-*t*-ブトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。用いられる塩基の量は1ないし5モル当量が好ましい。

用いられるI~IV価の金属化合物は特に限定されず、例えば、チタニウムテトラクロリド、トリクロロイソプロポキシチタニウム、ジクロロジイソプロポキシチタニウム、クロロトリイソプロポキシチタニウム、チタニウムテトライソプロポキシド、ジクロロジシクロペンタジエニルチタニウム、ジルコニウムテトラクロリド、ジクロロジシクロペンタジエニルジルコニウム、スズ (II) トリフルオロメタンスルホネート、銀トリフルオロメタンスルホネート、銅 (II) トリフルオロメタンスルホネート、亜鉛 (II) トリフルオロメタンスルホネート、塩化亜鉛、臭化亜鉛、よう化亜鉛、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、塩化スズ (II) , クロロトリメチルシラン、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、ジ-n-ブチルボロントリフルオロメタンスルホネート、ボロントリクロリド、ボロントリイソプロポキシド、エチレンクロロボロネートなどが挙げられる。用いられるI~IV価の金属化合物の量は1ないし5モル当量が好ましい。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、-100℃から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

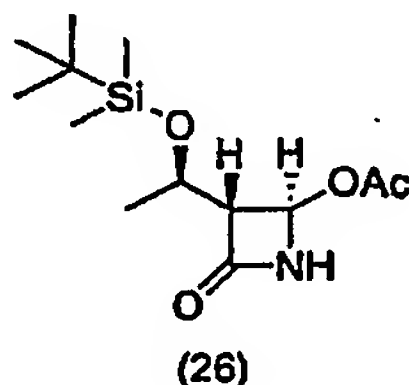
【0035】

このようにして得られた反応混合物は、そのままIII-2工程で用いられる。

III-2工程で用いられる式(7)の化合物は、当該分野における当業者に周知の化合物であり、特に限定されないが、工業規模で生産されており、大量入手が容易な式(26)：

【0036】

【化52】



で表される (3S, 4R) - 4 - アセトキシ - 3 - [(1R) - 1 - tert -

ブチルジメチルシリルオキシエチル] アゼチジン-2-オンを使用することが好ましい。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、 -100°C から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

このようにして得られた、式(8)の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0037】

III-3工程において、必要であれば、保護基を除去する工程および/または保護基を導入する工程および/または酸化する工程を実施することができる。

式(8)の化合物における Z^1 および Z^2 が、一緒になって容易に除去できるカルボニル基の保護基を表す場合、保護基を除去することにより、 Z^1 および Z^2 が一緒になって酸素原子を表す式(8')の化合物に変換することができる。保護基を除去する反応は保護基の種類により異なるが、一般の有機合成化学におけるカルボニル基の保護基の除去の反応を参考にして行うことができる。例えば、 Z^1 および Z^2 がメトキシ基である場合、式(8)の化合物をメタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリルなどの反応に関与しない溶媒中、 -20°C から用いられる溶媒の還流温度において、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの酸を0.1ないし100モル当量用い、10分ないし24時間反応させることによりジメトキシ基を除去することができる。ここで、 R^1 の水酸基の保護基が同時に除去されて水素原子になっても良い。

【0038】

また、式(8)の化合物における Z^1 および Z^2 が、一方が水素原子を表し、他方が保護された水酸基を表す場合、水酸基の保護基を除去することにより、 Z^1 および Z^2 の一方が水素原子を表し、他方が水酸基を表す式(8')の化合物に変

換することができる。水酸基の保護基を除去する反応は保護基の種類により異なるが、一般の有機合成化学における水酸基の保護基の除去の反応を参考にして行うことができる。例えば、水酸基の保護基がトリエチルシリル基である場合、式(8)の化合物をメタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリルなどの反応に関与しない溶媒中、 -20°C から用いられる溶媒の還流温度において、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの酸、またはテトラブチルアンモニウムフロリドなどのようなフッ素試薬を0.1ないし100モル当量用い、10分ないし24時間反応させることによりトリエチルシリル基を除去することができる。ここで、 R^1 の水酸基の保護基が同時に除去されて水素原子になっても良い。

さらに、酸化反応を行うことにより、 Z^1 および Z^2 が一緒になって酸素原子を表す式(8')の化合物に変換することができる。酸化反応は、一般の有機合成化学における酸化の反応を参考にして行うことができる。例えば、二酸化マンガンをを用いる酸化反応の場合、式(8)の化合物を塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどのような反応に関与しない溶媒中、 -20°C から用いられる溶媒の還流温度において、二酸化マンガンを式(8)の化合物の重量の1ないし10倍量用い、10分から24時間反応させることにより Z^1 および Z^2 が一緒になってカルボニル基を表す式(8')の化合物を得ることができる。

【0039】

また、式(8)の化合物の R^1 が水素原子を表す場合、その水酸基を保護することができる。水酸基の保護の反応は、保護基により異なるが、一般の有機合成化学における水酸基の保護の反応を参考にして行うことができる。例えば、保護基がトリエチルシリル基である場合、式(8)の化合物を塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの反応に関与しない溶媒中、 -20°C から用いられる溶媒の還流温度において、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、イミダゾールなどの塩基存在下、トリエチルシリルクロリド、トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネートなどのトリエチル

シリル化剤を 1 ないし 10 モル当量用い、10 分から 24 時間反応させることにより R^1 が保護された水酸基である式 (8') の化合物を得ることができる。

このようにして得られた、 R^1 が保護された水酸基である式 (8') の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0040】

III-4 工程で用いられる溶媒は、反応に関与しないものであれば、特に限定されず、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。

用いられる式 (9) の化合物の量は 1 ないし 3 モル当量が好ましい。

用いられる塩基は特に限定されず、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー n-ブチルアミン、N-エチルピペリジン、N-メチルモルホリンなどの第 3 級アミン、ピリジン、2,6-ルチジン、N, N-ジメチルアミノピリジンなどの芳香族アミン、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムイソプロピルシクロヘキシルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ブロマグネシウムジイソプロピルアミド、ヨードマグネシウムジイソプロピルアミド、ブロマグネシウムビストリメチルシリルアミド、ヨードマグネシウムビストリメチルシリルアミド、リチウム-N-イソプロピル-N-フェニルアミド、リチウム-N-イソプロピル-N-ナフチルアミドなどのアルカリ金属アミドなどが挙げられる。用いられる塩基の量は 1 ないし 3 モル当量が好ましい。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、 -80°C から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10 分ないし 24 時間である。

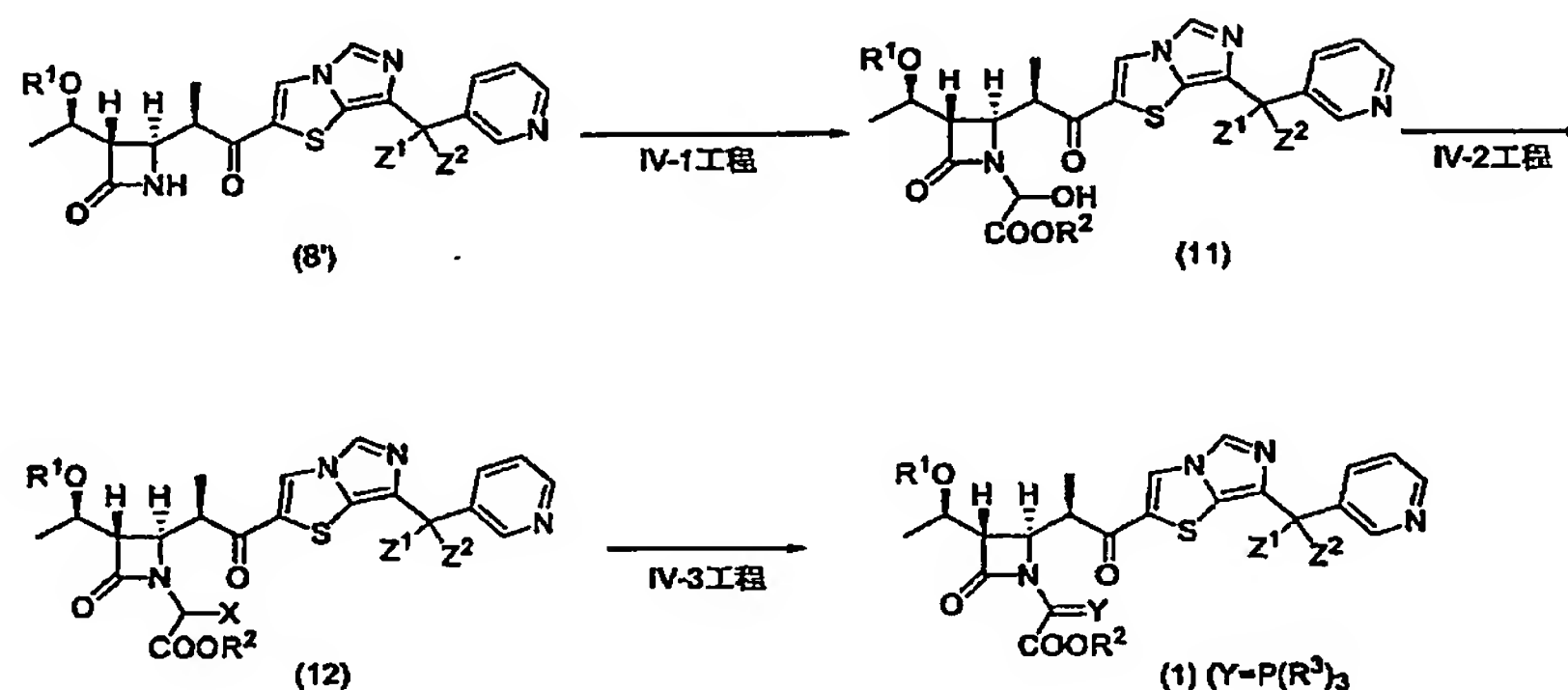
このようにして得られた、 $Y=O$ である式 (1) の化合物は、通常の後処理を

することにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0041】

Yが基P (R³)₃である式(1)の化合物は、例えば、以下のスキームIVの方法により合成することができる。

【化53】スキームIV



[式中、R¹は水酸基の保護基を表し、R²は、容易に除去できるカルボキシル基の保護基を表し、R³は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、Z¹およびZ²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または一方が水素原子を表し、他方が保護された水酸基を表す。]

【0042】

スキームIVの方法は、IV-1工程において式(8')の化合物と式(10)：

$$\text{HOCH(OH)COOR}^2 \quad (10)$$

【0043】

[式中、R²は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表す。]
 の化合物とを反応させ式(11)の化合物を得、IV-2工程において、式(11)の化合物の水酸基をハロゲン化剤と反応させ式(12)の化合物を得、IV-3工程において、式(12)の化合物と式(13)：

$P(R^3)_3$ (13)

[式中、 R^3 は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表す。]

の化合物とを反応させ、式(1)の化合物を得るものである。

【0044】

IV-1工程で用いられる溶媒は、反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。好ましくは、トルエンである。

用いられる式(10)の化合物の量は1ないし3モル当量が好ましい。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、室温から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

このようにして得られた、式(11)の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0045】

IV-2工程で用いられる溶媒は、反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、トルエン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフランである。

用いられるハロゲン化剤は特に限定されず、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、ホスホラスオキシクロリド、ホスホラスオキシブロミドなどが挙げられ、好ましくは、塩化チオニルである。用いるハロゲン化剤の量は、1ないし3当量が好ましい。

用いられる塩基は特に限定されず、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピ

ルエチルアミン、トリ n -ブチルアミン、 N -エチルピペリジン、 N -メチルモルホリンなどの第3級アミン、ピリジン、2,6-ルチジン、 N , N -ジメチルアミノピリジンなどの芳香族アミンなどが挙げられる。用いられる塩基はピリジン、2,6-ルチジンが好ましい。用いられる塩基の量は1ないし3モル当量が好ましい。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、 -50°C から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

このようにして得られた、式(12)の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0046】

IV-3工程で用いられる溶媒は、反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えば、ヘキサン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。好ましくは、ジメチルホルムアミドである。

用いられる式(13)の化合物は特に限定されず、例えば、トリ n -ブチルホスフィン、トリ t -ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリ p -トリルホスフィンなどが挙げられ、好ましくは、トリフェニルホスフィンである。用いられる式(13)の化合物の量は、1ないし3モル当量が好ましい、

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、室温から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

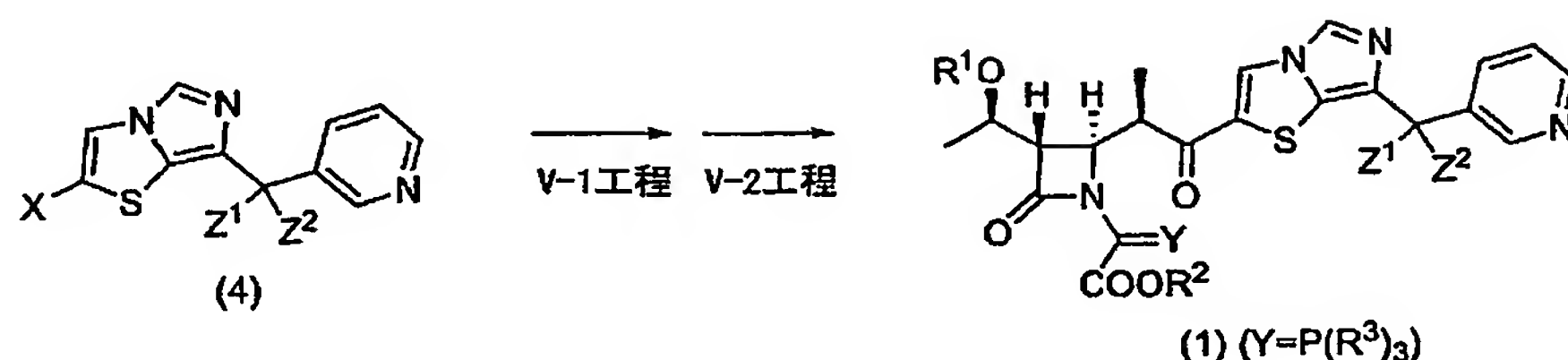
このようにして得られた、 Y が基 $P(R^3)_3$ である式(1)の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず

次工程に用いることができる。

【0047】

Yが基P(R³)₃である式(1)の化合物は、さらに、以下のスキームVの方法によっても合成できる。

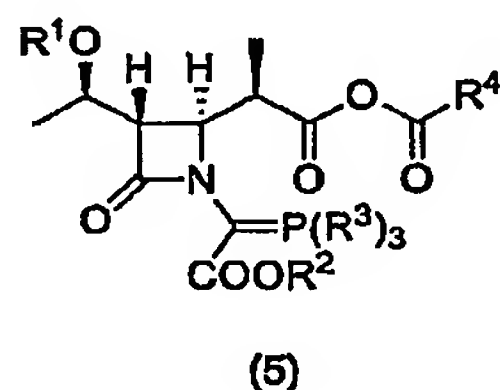
【化54】スキームV



[式中、Xはハロゲンを表し、R¹は水酸基の保護基を表し、R²は、容易に除去できるカルボキシル基の保護基を表し、Z¹およびZ²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または一方が水素原子を表し、他方が保護された水酸基を表し、R³は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表す。]

スキームVの方法は、反応に関与しない溶媒中、V-1工程で、式(4)の化合物をグリニア試薬で処理し、次いで、V-2工程で式(5)：

【化55】



[式中、R¹は水酸基の保護基を表し、R²は容易に除去可能なカルボキシル基の保護基を表し、R³は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、R⁴は、所望により置換されて

いてもよい低級アルキル基、または環上の一以上の水素原子が同一または異なって、ハロゲン原子、所望により置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、 $-NR^5R^6$ (R^5 および R^6 は同一または異なって低級アルキル基、または R^5 および R^6 が一緒になって $-(CH_2)_n-$ 基 (n は2~6の整数)を示す。) で表される基からなる群から選択される基で置換されていてもよいフェニル基を表す。]

で表される化合物 (WO 01/53305 に記載) を反応させることにより Y が基 P (R^3)₃ である式 (1) の化合物を得るものである。

【0048】

V-1 工程で用いられる溶媒は反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えば、塩化メチレン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエンなどが挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフランである。

用いられるグリニア試薬は、特に限定されず、例えば、アルキルマグネシウムクロリド、アルキルマグネシウムブロミド、アルキルマグネシウムヨーダイド、アリールマグネシウムブロミドが挙げられ、好ましくは、アルキルマグネシウムブロミドである。用いられるグリニア試薬の量は、好ましくは、1ないし2モル当量である。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、 $-100^{\circ}C$ から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

このようにして得られた反応混合物は、そのまま V-2 工程で用いられる。

【0049】

V-2 工程で用いられる溶媒は反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えば、塩化メチレン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエンなどが挙げられる。好ましくは、トルエン、テトラヒドロフランである。

V-2 工程で用いられる式 (5) の化合物は、(3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R)

—1— (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] —4— [(1R)—1— (4-ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン—2—オンが好ましい。用いられる化合物 (5) の量は1ないし3モル当量が好ましい。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、-100℃から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

このようにして得られたYが基P (R³)₃である式 (1) の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0050】

得られた式 (1) の化合物におけるZ¹およびZ²が、一緒になって容易に除去できるカルボニル基の保護基を表す場合、保護基を除去することにより、Z¹およびZ²が一緒になって酸素原子を表す式 (1) の化合物に変換することができる。保護基を除去する反応は保護基の種類により異なるが、一般の有機合成化学におけるカルボニル基の保護基の除去の反応を参考にして行うことができる。例えば、Z¹およびZ²がメトキシ基である場合、式 (1) の化合物をメタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリルなどの反応に関与しない溶媒中、-20℃から用いられる溶媒の還流温度において、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの酸を0.1ないし100モル当量用い、10分ないし24時間反応させることによりジメトキシ基を除去することができる。ここで、R¹の水酸基の保護基が同時に除去されて水素原子になっても良い。

【0051】

また、得られた式 (1) の化合物におけるZ¹およびZ²が、一方が水素原子を表し、他方が保護された水酸基を表す場合、保護基を除去することにより、Z¹およびZ²の一方が水素原子を表し、他方が水酸基を表す式 (1) の化合物に変換し、さらに酸化反応を行うことにより、Z¹およびZ²が一緒になって酸素原子

を表す式(1)の化合物に変換することができる。保護基を除去する反応は保護基の種類により異なるが、一般の有機合成化学における水酸基の保護基の除去の反応を参考にして行うことができる。例えば、水酸基の保護基がトリエチルシリル基である場合、式(1)の化合物をメタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリルなどの反応に関与しない溶媒中、 -20°C から用いられる溶媒の還流温度において、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの酸、またはテトラブチルアンモニウムフロリドなどのようなフッ素試薬を0.1ないし100モル当量用い、10分ないし24時間反応させることによりトリエチルシリル基を除去することができる。ここで、 R^1 の水酸基の保護基が同時に除去されて水素原子になっても良い。酸化反応は、一般の有機合成化学における酸化の反応を参考にして行うことができる。例えば、二酸化マンガンを用いる酸化反応の場合、式(1)の化合物を塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどのような反応に関与しない溶媒中、 -20°C から用いられる溶媒の還流温度において、二酸化マンガンを用いる式(1)の化合物の重量の1ないし10倍量用い、10分から24時間反応させることにより Z^1 および Z^2 が一緒になってカルボニル基を表す式(1)の化合物を得ることができる。

このようにして得られた式(1)の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0052】

式(2)の化合物は、式(1)の化合物をカルバペネム環形成条件下で処理することにより得られる。カルバペネム環形成条件は当該分野における当業者に周知である。

式(2)の化合物は、 Y が酸素である場合の式(1)の化合物のカルバペネム環形成条件により製造できる。(スキームVI)

【化56】 スキーム V I



[式中、 R^1 は水素原子、または水酸基の保護基を表し、 R^2 は、容易に除去できるカルボキシル保護基を表し、 Z^1 および Z^2 は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または一方が水素原子を表し、他方が保護された水酸基を表す。]

【0053】

スキームVIの方法は、反応に関与しない溶媒中、 $Y=O$ である式(1)の化合物と、

式(27)：



[式中、 R^8 は、同一でも異なっても良い低級アルキル基、低級アルコキシ基を表す。]

で表される化合物とを反応させることにより式(2)の化合物を得るものである。

スキームVIで用いられる溶媒は、反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えば、ヘキサン、塩化メチレン、クロロホルム、イソプロピルアルコール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエンなどが挙げられる。

用いられる式(27)の化合物としては、亜リン酸トリエチル、亜リン酸トリメチル、メチル亜ホスホン酸ジメチル、メチル亜ホスホン酸ジエチルなどが挙げられ、好ましくは、メチル亜ホスホン酸ジエチルである。用いられる式(27)の化合物の量は1ないし10モル当量が好ましい。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、室温から用いられる溶媒の還流温度である。

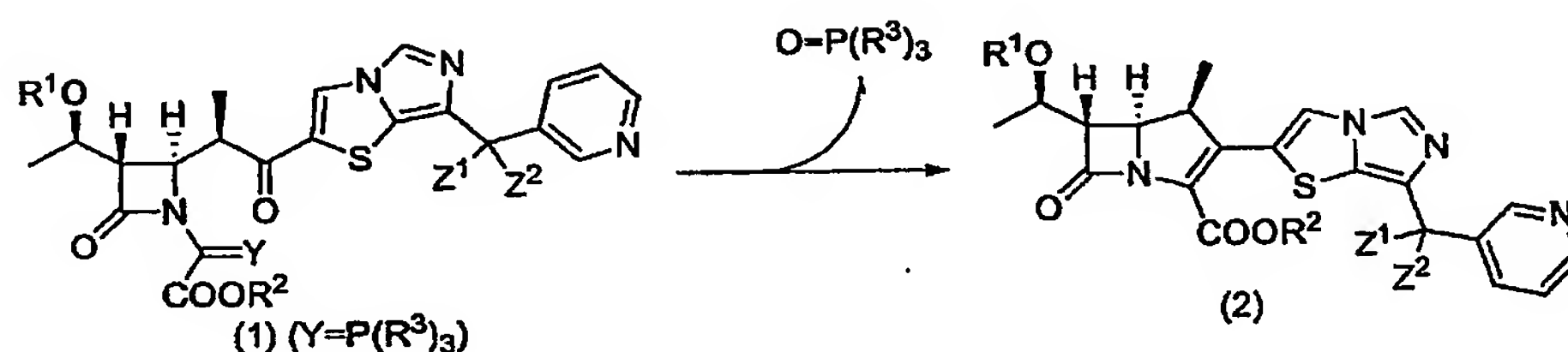
反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

このようにして得られた式(2)の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0054】

式(2)の化合物は、Yが基P(R³)₃である場合の式(1)の化合物のカルバペネム環形成条件により製造できる。(スキームVII)

【化57】スキームVII



[式中、R¹は水素原子、または水酸基の保護基を表し、R²は、容易に除去できるカルボキシル保護基を表し、R³は同一でも異なっても良く、1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい低級アルキル基、またはハロゲン原子、または低級アルキル基（このアルキル基は1以上のハロゲン原子により置換されてもよい）により置換されていてもよいアリール基を表し、Z¹およびZ²は一緒になって酸素原子を表すか、または容易に除去できるカルボニル基の保護基を表すか、または一方が水素原子を表し、他方が保護された水酸基を表す。]

【0055】

スキームVIIの方法は、反応に関与しない溶媒中、Y=P(R³)₃である式(1)の化合物から、基O=P(R³)₃を脱離することで環形成させ、式(2)の化合物を得るものである。

スキームVIIで用いられる溶媒は、反応に関与しないものであれば特に限定されず、例えば、ヘキサン、塩化メチレン、クロロホルム、イソプロピルアルコール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエンなどが挙げられる。好ましくは、トルエンである。用いる溶媒の量は、Y=P(R³)₃である式(1)の重量に対し、5～100倍量程度使用することが好ましい。

反応温度は用いられる溶媒などにより異なるが、室温から用いられる溶媒の還流温度である。

反応時間は用いられる溶媒、反応温度などにより異なるが、10分ないし24時間である。

このようにして得られた式(2)の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0056】

得られた式(2)の化合物における Z^1 および Z^2 が、一緒になって容易に除去できるカルボニル基の保護基を表す場合、保護基を除去することにより、 Z^1 および Z^2 が一緒になって酸素原子を表す式(2)の化合物に変換することができる。保護基を除去する反応は保護基の種類により異なるが、一般の有機合成化学におけるカルボニル基の保護基の除去の反応を参考にして行うことができる。ここで、 R^1 の水酸基の保護基が同時に除去されて水素原子になっても良い。

また、得られた式(2)の化合物における Z^1 および Z^2 が、一方が水素原子を表し、他方が保護された水酸基を表す場合、保護基を除去することにより、 Z^1 および Z^2 の一方が水素原子を表し、他方が水酸基を表す式(2)の化合物に変換し、さらに酸化反応を行うことにより、 Z^1 および Z^2 が一緒になって酸素原子を表す式(2)の化合物に変換することができる。保護基を除去する反応は保護基の種類により異なるが、一般の有機合成化学における水酸基の保護基の除去の反応を参考にして行うことができる。ここで、 R^1 の水酸基の保護基が同時に除去されて水素原子になっても良い。酸化反応は、一般の有機合成化学における酸化の反応を参考にして行うことができる。

【0057】

このようにして得られた式(1)の化合物は、通常の後処理をすることにより得られる。さらに、沈殿化、結晶化、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの手法により精製することができる。また、精製せず次工程に用いることができる。

【0058】

以下、本発明を実施例を挙げてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

【0059】

[実施例1] 5-ブロモ-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール酢酸ナトリウム 8.6 kgの水溶液 20 Lに、2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール 1.33 kgの酢酸エチル溶液 2 Lを加え攪拌した。この溶液に内温 19～24℃で臭素 1.35 Lを 3.5時間かけて滴下し、内温 25.5±5℃で 14時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム五水和物 180 gを加えた後、酢酸エチル 3 Lで抽出し、有機層を水 1 L、6M-水酸化ナトリウム水溶液 1.53 Lで洗浄した。さらに水層を酢酸エチル 3 Lで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ去した。減圧下ろ液を留去後、エタノール 2 Lで 2回置換濃縮を行い、5-ブロモ-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール 944 gを得た。

【0060】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (9H, s), 4.48 (2H, d, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 5.16 (1H, br s), 7.51 (1H, s)

【0061】

[実施例2] 2-アミノメチル-5-ブロモチアゾール・塩酸塩

5-ブロモ-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール 542 gのエタノール溶液 1.6 Lに、内温 40℃にて 4N-塩酸ジオキサン溶液 2.3 Lを 1.1時間かけて滴下し、内温 23℃になるまで攪拌した。析出した結晶をろ取し、エタノールで 2回洗浄後、減圧下乾燥を行い、2-アミノメチル-5-ブロモチアゾール・塩酸塩 394 gを得た。

【0062】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.37 (2H, s), 7.72 (1H, s)

【0063】

[実施例3] 5-ブロモ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール

2-アミノメチル-5-ブロモチアゾール・塩酸塩 350 gをギ酸エチル 7 L

に溶解し、この溶液にナトリウムメトキシド 28%メタノール溶液 296 ml およびギ酸 173 ml 溶液を加えた後、内温 48℃で 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、沈殿物が析出したところでエタノールを加えて溶解し、減圧下、再び結晶が析出するまで溶媒を留去した。溶液を氷冷下終夜攪拌した後、析出した結晶をろ取後、冷エタノールおよびヘキサンで洗浄を行い、減圧下乾燥し、5-ブロモ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール 189 g を得た。さらにろ液を濃縮し、エタノールから結晶化を行い、二次晶 58 g を得た。

【0064】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.71 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)、6.58 (1H, s)、7.59 (1H, s)、8.29 (1H, s)

【0065】

〔実施例 4〕 5-ブロモ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール

リン酸二水素ナトリウム二水和物 4.5 Kg の水 6 L 溶液に 2-ホルミルアミノメチルチアゾール 200 g を加え 30℃で攪拌した。臭化ナトリウム 4.0 Kg、テトラヒドロフラン 2 L、を順次加えた。6N-水酸化ナトリウム水溶液で pH 3 に保ちながら、臭素 1.49 Kg を加え 2 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム 500 g の水 4 L 溶液に反応混合物を加え反応を停止させ、30℃に保ちながら 6N-水酸化ナトリウム水溶液で pH 4.9 に調整した。酢酸エチル 10 L、5 L で反応混合物を順次抽出し、有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を 1 L になるまで濃縮し、6℃で 12 時間攪拌して結晶化させることにより 5-ブロモ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール 104.4 g を得た。NMR による分析結果は、実施例 3 の分析結果と一致した。

【0066】

〔実施例 5〕 2-ブロモイミダゾ〔5,1-b〕チアゾール

5-ブロモ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール 104 g にトルエン 1.0 L を加え 90℃に加熱し攪拌した。反応混合物にオキシ塩化リン 65.8 g のトルエン 100 ml 溶液を加え同温度で 1.5 時間攪拌した。放冷した後、0.5N-塩酸水溶液を 2 L 加え水層を分離した。水層を 5N-水酸化ナトリウム水溶液で pH 6.2 に調整し酢酸エチル 1.5 L、1.0 L で順次抽出した。有機層を合わせ 5%

重曹水、20%塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を約100mlまで濃縮し、酢酸エチル：ヘキサン＝1：4溶液500mlを加え、氷水浴で攪拌して結晶化させて2-ブロモイミダゾ[5,1-b]チアゾール57.6gを得た。

【0067】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.05 (1H, s)、7.48 (1H, s)、7.96 (1H, s)

【0068】

[実施例6] 2-ブロモ-7-ホルミルイミダゾ[5,1-b]チアゾール
アルゴン雰囲気下、2-ブロモイミダゾ[5,1-b]チアゾール300mgの塩化メチレン3ml溶液にジメチルホルムアミド0.13ml、オキシ塩化リン0.15mlを順次加え、80℃で6時間攪拌した。反応混合物に水を加え反応を停止させ、1N-水酸化ナトリウム水溶液でpHを10に調整した。酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：10）で精製することにより2-ブロモ-7-ホルミルイミダゾ[5,1-b]チアゾール223mgを得た。

【0069】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.66 (1H, s)、8.02 (1H, s)、9.90 (1H, s)

【0070】

[実施例7] 2-ブロモ-7-ヒドロキシ（ピリジン-3-イル）メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

アルゴン雰囲気下、3-ヨードピリジン147mgのテトラヒドロフラン1ml溶液に、エチルマグネシウムブロミドの1M-テトラヒドロフラン溶液0.9mlを加え、室温で30分攪拌した。その溶液に2-ブロモ-7-ホルミルイミダゾ[5,1-b]チアゾール149mgのテトラヒドロフラン2ml溶液を加え、同温度で2.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗

浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝4：1）で精製することにより 2-ブロモ-7-（ピリジン-3-イル）ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 147 mg を得た。

【0071】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.04 (1H, s)、7.32-7.36 (1H, m)、7.84 (1H, s)、7.91 (1H, s)、8.58 (1H, dd, $J=2.2, 4.7\text{ Hz}$)、8.67 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$)

【0072】

【実施例 8】 2-ブロモ-7-（ピリジン-3-イル）トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ブロモ-7-（ピリジン-3-イル）ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 4.05 g のジメチルホルムアミド 30 ml 溶液にジイソプロピルエチルアミン 3.1 ml、トリエチルシリルクロリド 3.0 ml を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、5% 重曹水、20% 塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（2～5% メタノール/塩化メチレン）で精製することにより 2-ブロモ-7-（ピリジン-3-イル）トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 5.14 g を得た。

【0073】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.59-0.68 (6H, m)、0.88-0.94 (9H, m)、5.95 (1H, s)、7.25 (1H, dd, $J=4.7, 8.0\text{ Hz}$)、7.41 (1H, s)、7.76 (1H, m)、7.83 (1H, s)、8.50-8.52 (1H, dd, $J=2.2, 4.7\text{ Hz}$)、8.72 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$)

【0074】

【実施例 9】 2-ブロモ-7-（ピリジン-3-イル）カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ブロモ-7-(ピリジン-3-イル) ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 645 mg の塩化メチレン 12 ml 溶液に二酸化マンガン 645 mg を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、塩化メチレン：メタノール = 10 : 1 で洗浄後、溶媒を留去し粗精製の固体を得た。この固体にヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 溶液 10 ml を加え室温で攪拌し、濾過することで 2-ブロモ-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 448 mg を得た。

【0075】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43-7.47 (1H, m)、7.70 (1H, s)、8.04 (1H, s)、8.78-8.85 (2H, m), 9.72-9.73 (1H, m)

【0076】

[実施例 10] 2-ブロモ-7-(ピリジン-3-イル) ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ブロム-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1.89 g のエタノール 25 ml 懸濁液に酢酸 0.86 ml、ジメチルヒドラジン 1.9 ml を加え封管で 80℃ に加熱し 18 時間攪拌した。反応混合物を希重曹水に加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固体を酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1 溶液で洗浄して 2-ブロモ-7-(ピリジン-3-イル) ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1.41 g を得た。

【0077】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.62 (6H, s)、7.31-7.35 (1H, m)、7.65 (1H, s)、7.92 (1H, s)、7.98-8.01 (1H, m)、8.65 (1H, dd, $J=1.6, 4.9\text{Hz}$)、8.88-8.90 (1H, m)

【0078】

[実施例 11] 2-ブロモ-7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミ

ダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ブロム-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 3.08 g にメタノール 50 ml、オルトギ酸メチル 32 g を加え、50℃ に加熱して溶解させた後、氷水浴で冷却した。同温度で反応混合物に硫酸 5.4 ml を滴下した後、18 時間加熱還流した。放熱後、反応混合物を氷水浴で冷却した 2.5 N-水酸化ナトリウム水溶液 80 ml に滴下し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して得られた固体を濾取することにより 2-ブロモ-7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 2.70 g を得た。

【0079】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.21 (6H, s)、7.24-7.29 (1H, m)、7.44 (1H, s)、7.84 (1H, s)、7.90 (1H, ddd, $J=1.9, 1.9, 8.0\text{Hz}$)、8.52 (1H, dd, $J=1.6, 4.9\text{Hz}$)、8.73 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

【0080】

[実施例 12] 2-ブロモ-7-ジエトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ブロム-7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 3.08 g にエタノール 50 ml、オルトギ酸エチル 44.5 g を加え、50℃ に加熱して溶解させた後、氷水浴で冷却した。同温度で反応混合物に硫酸 5.4 ml を滴下した後、18 時間加熱還流した。放熱後、反応混合物を氷水浴で冷却した 2.5 N-水酸化ナトリウム水溶液 80 ml に滴下し、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5~12% メタノール/酢酸エチル) で精製することにより 2-ブロモ-7-ジエトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1.29 g を得た。

【0081】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、3.37-3.45 (4H, m)、7.23-7.27 (1H, m)、7.43 (1H

, s)、7.81 (1H, s)、7.92 (1H, d d d, $J=1.6, 1.6$, 8.0 Hz)、8.50 (1H, d d, $J=1.6, 4.7$ Hz)、8.73 (1H, d d, $J=0.6, 2.2$ Hz)

【0082】

〔実施例13〕 2-プロピオニル-7- (ピリジン-3-イル) トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

アルゴン雰囲気下、2-ブロム-7- (ピリジン-3-イル) トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 5.14 g のテトラヒドロフラン 36 ml 溶液を -60℃ に冷却し、エチルマグネシウムブロミドの 0.89 M テトラヒドロフラン溶液 13.3 ml を加え 1 時間攪拌した。-30℃ で N-メチル-N-メトキシプロピオンアミド 1.71 g を加え、室温で 12 時間攪拌した。20% 塩化アンモニウム水で反応を停止させ、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3~6% メタノール/塩化メチレン) で精製することにより 2-プロピオニル-7- (ピリジン-3-イル) トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 3.88 g を得た。

【0083】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.56-0.82 (6H, m)、0.88-0.93 (9H, m)、1.25 (3H, t, $J=7.28$)、2.86 (2H, d, $J=7.28$)、5.98 (1H, s)、7.23-7.27 (1H, m)、7.77-7.81 (1H, m)、7.97 (1H, s)、7.98 (1H, s)、8.51 (1H, d d, $J=1.9, 4.7$ Hz)、8.73 (1H, d, $J=1.9$ Hz)

【0084】

〔実施例14〕 2-プロピオニル-7- (ピリジン-3-イル) ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

アルゴン雰囲気下、2-ブロム-7- (ピリジン-3-イル) ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1.75 g のテトラヒドロフラン 1

0 ml 溶液を -50°C に冷却し、エチルマグネシウムブロミドの 0.89 M-テトラヒドロフラン溶液 15.4 ml を加え 1 時間攪拌した。 -20°C で N-メチル-N-メトキシプロピオンアミド 2.2 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。20% 塩化アンモニウム水で反応を停止させ、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固体を酢酸エチル：ヘキサン = 2：1 溶液で洗浄して 2-プロピオニル-7-(ピリジン-3-イル) ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.94 g を得た。

【0085】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、2.92 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、7.31-7.35 (1H, m)、7.98 (1H, ddd, $J=1.6, 1.6, 8.2\text{ Hz}$)、8.87-8.88 (1H, m)

【0086】

[実施例 15] 7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチル-2-プロピオニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 10.63 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を -50°C に冷却し、エチルマグネシウムブロミドの 0.89 M-テトラヒドロフラン溶液 40 ml を加え 1 時間攪拌した。 -20°C で N-メチル-N-メトキシプロピオンアミド 5.3 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水で反応を停止させ、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5~15% メタノール/酢酸エチル) で精製することにより 2-プロピオニル-7-(ピリジン-3-イル) ジメトキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールの粗精製物を得た。この粗精製物の酢酸エチル 200 ml 溶液を 0.02 N-塩酸水溶液 100 ml で 4 回洗浄し、さらに 5% 重曹水、20% 塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄して 7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチル-2-プロピオ

ニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 4.79 g を得た。

【0087】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、2.88 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、3.22 (6H, s)、7.24-7.29 (1H, m)、7.88-7.92 (1H, m)、7.90 (1H, ddd, $J=1.9, 1.9, 8.2\text{ Hz}$)、7.97 (1H, s)、8.02 (1H, s)、8.52 (1H, dd, $J=1.6, 4.9\text{ Hz}$)、8.74-8.75 (1H, m)

【0088】

[実施例 16] (3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オン

(a) (3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オン

アルゴン雰囲気下、臭化リチウム 2.05 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液にリチウムビストリメチルシリルアミドの 1M-テトラヒドロフラン溶液 5.2 ml を加えて 78°C に冷却した。2-プロピオニル-7-(ピリジン-3-イル) トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.95 g のテトラヒドロフラン 4.7 ml 溶液を加えて同温度で 1 時間撹拌した。(3S, 4R) - 4 - アセトキシ - 3 - [(1R) - 1 - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル] アゼチジン - 2 - オン 0.81 g のテトラヒドロフラン 3.8 ml 溶液を加えて、同温度で 2 時間撹拌した。反応混合物に 10% クエン酸水溶液を加えて反応を停止させ、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5~10% メタノール/塩化メチレン) で精製することにより (3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - (

t e r t -ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オンの粗精製物 0. 80 g を得た。

(b) (3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t e r t -ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [1 - メチル - 2 - [7 - ヒドロキシ (ピリジン - 3 - イル) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オン

(a) で得られた (3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t e r t -ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オンの粗精製物 0. 80 g をメタノール 7 m l に溶解し、氷浴で冷却した。1 N 塩酸水溶液 2. 6 m l を加え同温度で 1 時間 40 分攪拌した。希重曹水溶液で反応混合物を中和し、塩化メチレンで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して (3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t e r t -ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [1 - メチル - 2 - [7 - ヒドロキシ (ピリジン - 3 - イル) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オンの粗精製物を得た。

(c) (3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t e r t -ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オン

(b) で得られた (3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t e r t -ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [1 - メチル - 2 - [7 - ヒドロキシ (ピリジン - 3 - イル) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オンの粗精製物を塩化メチレン 13. 5 m l、メタノール 1. 5 m l に溶解し二酸化マンガンを 1 g を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、溶媒を留去して (3 S, 4 R) - 3 -

[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オンの粗精製物 0.63 g を得た。この粗精製物 0.63 g を酢酸エチルで結晶化することにより (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン 0.38 g を得た。

【0089】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (3H, s)、0.08 (3H, s)、0.87 (9H, s)、1.17 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、1.39 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$)、2.92 (1H, dd, $J=2.2, 4.4\text{ Hz}$)、3.34-3.43 (1H, m)、4.19 (1H, dd, $J=4.7, 6.0\text{ Hz}$)、4.14-4.23 (1H, m)、6.14 (1H, s)、7.43-7.48 (1H, m)、8.20 (1H, s)、8.26 (1H, s)、8.77-8.83 (2H, m)、9.73-9.75 (1H, m)

【0090】

【実施例 17】 (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

アルゴン雰囲気下、リチウムビストリメチルシリルアミドの 1M-テトラヒドロフラン溶液 1.1 ml にテトラヒドロフラン 1 ml を加え -78℃ に冷却した。2-プロピオニル-7-(ピリジン-3-イル)ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 0.16 g のテトラヒドロフラン 2.5 ml 溶液を加え同温度で 30 分撹拌した。(3S, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]アゼチジン-2-オン 0.18 g のテトラヒドロフラン 1 ml 溶液を加え、同温度で 3.5 時間撹拌した。反応混合物に 10% クエン酸水溶液を加え反応を停止させ、反応混合物を

酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた混合物を薄層クロマトグラフィー（10%メタノール/塩化メチレンで展開）で精製することにより（3S, 4R）-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキシエチル]アゼチジン-2-オンの粗精製物0.16gを得た。この粗精製物をコスモシル40C18逆層カラムクロマトグラフィー（60%アセトニトリル水）により精製することにより（3S, 4R）-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキシエチル]アゼチジン-2-オン72.3mgを得た。

【0091】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.07 (3H, s)、0.08 (3H, s)、0.88 (9H, s)、1.19 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、1.38 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$)、2.63 (6H, s)、2.96 (1H, dd, $J=2.2, 4.4\text{ Hz}$)、3.31-3.41 (1H, m)、4.01 (1H, dd, $J=2.2, 4.9\text{ Hz}$)、4.15-4.25 (1H, m)、6.12 (1H, s)、7.34 (1H, ddd, $J=0.8, 4.9, 8.0\text{ Hz}$)、7.99 (1H, ddd, $J=2.2, 2.2, 8.0\text{ Hz}$)、8.10 (1H, s)、8.25 (1H, s)、8.65 (1H, dd, $J=2.2, 4.9\text{ Hz}$)、8.88 (1H, dd, $J=0.8, 2.2\text{ Hz}$)

【0092】

【実施例18】（3S, 4R）-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-ジメトキシ(ピリジン-3-イル)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキシエチル]アゼチジン-2-オン

アルゴン雰囲気下、リチウムビストリメチルシリルアミドの1M-テトラヒドロフラン溶液4.4mlにテトラヒドロフラン4mlを加え-78℃に冷却した

。7-ジメトキシ(ピリジン-3-イル)メチル-2-プロピオニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.70gのテトラヒドロフラン4ml溶液を加え同温度で30分撹拌した。(3S, 4R)-4-アセトキシ-3-[(1R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル]アゼチジン-2-オン0.69gのテトラヒドロフラン2.4ml溶液を加え、同温度で13時間撹拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え反応を停止させ、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(7.5~12%メタノール/酢酸エチル)で精製することにより(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[1-メチル-2-[7-ジメトキシ(ピリジン-3-イル)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキシエチル]アゼチジン-2-オンの粗精製物0.21gを得た。この粗精製物をコスモシル40C₁₈逆層カラムクロマトグラフィー(60%アセトニトリル水)により精製することにより(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-ジメトキシ(ピリジン-3-イル)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキシエチル]アゼチジン-2-オン64.5mgを得た。

【0093】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.06 (3H, s)、0.08 (3H, s)、0.87 (9H, s)、1.17 (3H, d, J=6.3Hz)、1.36 (3H, d, J=6.9Hz)、2.94 (1H, dd, J=1.9, 4.1Hz)、3.23 (6H, s)、3.30-3.39 (1H, m)、3.99 (1H, dd, J=1.9, 4.9Hz)、4.15-4.23 (1H, m)、6.10 (1H, s)、7.35 (1H, dd, J=4.9, 8.0Hz)、7.96-8.04 (1H, m)、8.01 (1H, s)、8.09 (1H, s)、8.54 (1H, dd, J=1.3, 4.9Hz)、8.74 (1H, d, J=1.9Hz)

【0094】

【実施例 19】 (3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - [7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン-2-オン

アルゴン雰囲気下、塩化リチウム 0.64 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液にリチウムビストリメチルシリルアミドの 1M-テトラヒドロフラン溶液 11 ml を加えて 78℃ に冷却した。7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチル-2-プロピオニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1.66 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液を加えて同温度で 1 時間撹拌した。(3S, 4R) - 4 - アセトキシー - 3 - [(1R) - 1 - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル] アゼチジン-2-オン 1.72 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液を加えて、同温度で 1.5 時間撹拌した。反応混合物を氷水浴で冷却した 10% クエン酸水溶液 50 ml、テトラヒドロフラン 25 ml の混液に加えて反応を停止させ、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、0.05N-塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた混合物を HPLC (コスモシル 5C₁₈-MS、4.6 x 150 mm、70% アセトリル水) で分析すると、(3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - [7-ジメトキシメチル (ピリジン-3-イル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン-2-オンの収量は 1.17 g であった。この混合物に酢酸エチル：ヘキサン = 1：3 溶液 20 ml を加えて撹拌し、析出した固体を濾取することにより (3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - [7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン-2-オン 1.00 g を得た。NMR による分析結果は、実施例 18 の分析結果と一致した。

【0095】

【実施例 20】 (3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - [7- (ピリジン-3-イル) カルボニルイミ

ダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキシエチル] アゼチジン-2-オン

(3 S, 4 R) -3- [(1 R) -1- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4- [(1 R) -1-メチル-2- [7-ジメトキシメチル (ピリジン-3-イル) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキシエチル] アゼチジン-2-オン 0.56 g のメタノール 2 ml 溶液に 5 N-塩酸水溶液 2 ml を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機層を 0.5 N-塩酸水溶液 10 ml で抽出した。水層を合わせ、5 N-水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出した沈殿を濾取することにより、(3 S, 4 R) -3- [(1 R) -1-ヒドロキシエチル] -4- [(1 R) -1-メチル-2- [7- (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキシエチル] アゼチジン-2-オン 0.34 g を得た。

【0096】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.95 (3 H, d, $J=6.3$ Hz)、1.23 (3 H, d, $J=6.6$ Hz)、2.89 (1 H, dd, $J=1.6, 5.2$ Hz)、3.61-3.82 (3 H, m)、4.74 (1 H, d, $J=5.2$ Hz)、7.62 (1 H, dd, $J=4.9, 8.0$ Hz)、8.24 (1 H, s)、8.64 (1 H, s)、8.72 (1 H, ddd, $J=1.9, 1.9, 8.0$ Hz)、8.80 (1 H, dd, $J=1.9, 4.9$ Hz)、9.37 (1 H, s)、9.57 (1 H, d, $J=1.9$ Hz)

【0097】

[実施例 21] (3 S, 4 R) -3- [(1 R) -1- (トリエチルシリルオキシ) エチル] -4- [(1 R) -1-メチル-2- [7- (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキシエチル] アゼチジン-2-オン

(3 S, 4 R) -3- [(1 R) -1-ヒドロキシエチル] -4- [(1 R) -1-メチル-2- [7- (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキシエチル] アゼチジン-2-オン 0.

3.2 g のジメチルホルムアミド 3.2 ml 溶液に、氷冷下、イミダゾール 0.15 g、トリエチルシリルクロリド 0.36 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 80 ml で希釈し、10% 塩化ナトリウム水溶液 20 ml で 3 度、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固体をヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶液 4 ml に懸濁させ、濾取することにより (3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - (トリエチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オン 0.33 g を得た。

【0098】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.60 (6H, q, $J = 7.7 \text{ Hz}$)、0.94 (9H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$)、1.20 (3H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$)、1.40 (3H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、2.93 (1H, dd, $J = 1.9, 5.2 \text{ Hz}$)、3.35 - 3.45 (1H, m)、4.00 (1H, dd, $J = 2.2, 4.7 \text{ Hz}$)、4.14 - 4.22 (1H, m)、6.14 (1H, s)、7.44 - 7.50 (1H, m)、8.20 (1H, s)、8.28 (1H, s)、8.27 - 8.33 (2H, m)、9.75 (1H, m)

【0099】

[実施例 22] (3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - [7 - ジメトキシメチル (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オン

アルゴン雰囲気下、スズ (II) トリフルオロメタンスルホネート 0.69 g に塩化メチレン 2 ml を加えて 20℃ に冷却した。2-プロピオニル - 7 - (ピリジン - 3 - イル) ジメトキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 0.25 g の塩化メチレン 1.5 ml 溶液、N-エチルピペリジン 0.12 ml を加えて 2 時間攪拌した。0℃ において、(3S, 4R) - 4 - アセトキシ - 3 - [(1R) - 1 - tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル] アゼチジン - 2 - オン 0.14 g の塩化メチレン 1 ml 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物

に飽和重曹水を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%重曹水、20%塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた混合物をHPLC（コスモシル5C₁₈-MS、4.6 x 150 mm、70%アセトニトリル水）で分析すると、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-ジメトキシ(ピリジン-3-イル)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オンの収量は45 mgであった。NMRによる分析結果は、実施例18の分析結果と一致した。

【0100】

【実施例23】 (3S, 4R)-1-アリルオキシオキサリル-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

アルゴン雰囲気下、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン0.66 gの塩化メチレン6.4 ml 溶液にジイソプロピルエチルアミン0.45 ml、アリルオキシオキサリルクロリド0.32 mlを順次加え室温で10分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固体を酢酸エチルで洗浄して(3S, 4R)-1-アリルオキシオキサリル-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン0.57 gを得た。

【0101】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.02 (3H, s)、0.08 (3H, s)、0.85 (9H, s)、1.25 (3H, d, J=6.3 Hz)、1.38 (3

H, d, $J=7.1$ Hz)、3.71 (1H, dd, $J=3.0, 3.0$ Hz)、4.20-4.30 (1H, m)、4.30-4.40 (1H, m)、4.50-4.55 (1H, m)、4.57-4.63 (2H, m)、5.15-5.24 (2H, m)、5.65-5.79 (1H, m)、7.44-7.48 (1H, m)、8.18 (1H, s)、8.21 (1H, s)、8.78-8.82 (2H, m)、9.73-9.75 (1H, m),

【0102】

[実施例24] (1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-(tert-butyl dimethylsilyloxy)ethyl]-2-[7-(pyridin-3-yl) carbonyl imidazo[5,1-b]thiazol-2-yl]-1-methylcarbazepene-2-ylmethyl-3-carboxyaryl

アルゴン雰囲気下、(3S, 4R)-1-aryl oxaziridine-3-[(1R)-1-(tert-butyl dimethylsilyloxy)ethyl]-4-[(1R)-1-methyl-2-[7-(pyridin-3-yl) carbonyl imidazo[5,1-b]thiazol-2-yl]-2-oxoethyl]azepine-2-one 62.4 mg のテトラヒドロフラン 1 ml 溶液にメチル亜ホスホン酸ジエチルの30%ヘキサン溶液0.19 ml を加え、室温で1時間、さらに40から50℃で1時間30分撹拌した。反応混合物にイソプロピルアルコール 1 ml を加え溶媒を留去する操作を3度繰り返した後、イソプロピルアルコール 2 ml を加え60℃で1時間撹拌した。溶媒を留去して得られた混合物を薄層クロマトグラフィー(酢酸エチルで展開)で精製することにより(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-(tert-butyl dimethylsilyloxy)ethyl]-2-[7-(pyridin-3-yl) carbonyl imidazo[5,1-b]thiazol-2-yl]-1-methylcarbazepene-2-ylmethyl-3-carboxyaryl 33.6 mg を得た。

【0103】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.10 (3H, s)、0.11 (3H, s)、0.91 (9H, s)、1.27 (3H, d, $J=5.8$ Hz)、1.29 (3H, d, $J=6.6$ Hz)、3.33 (1H, dd, $J=2.7, 5.2$ Hz)

、3. 42-3. 52 (1H, m)、4. 26-4. 36 (1H, m)、4. 39 (1H, dd, J=2. 7, 9. 9 Hz)、4. 70-4. 86 (2H, m)、5. 27-5. 49 (2H, m)、5. 91-6. 03 (1H, m)、7. 45 (1H, dd, J=4. 7, 7. 7 Hz)、8. 10 (1H, s)、8. 61 (1H, s)、8. 77-8. 85 (2H, m)、9. 71 (1H, m)

【0104】

[実施例25] (3S, 4R)-1-アリルオキシオキザリル-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

アルゴン雰囲気下、(3S, 4R)-1-アリルオキシオキザリル-3-[(1R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン0. 59gのアセトニトリル5ml懸濁液に、ボロントリフルオリドジエチルエーテルコンプレックス0. 59mlを加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル-希重曹水溶液の混液に攪拌下加え反応を停止させ、有機層を分離した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し溶媒を留去して(3S, 4R)-1-アリルオキシオキザリル-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン0. 51gを得た。

【0105】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 37 (3H, d, J=6. 3 Hz)、1. 42 (3H, d, J=7. 1 Hz)、3. 74 (1H, d, J=3. 3, 5. 2 Hz)、4. 19-4. 35 (2H, m)、4. 49-4. 52 (1H, m)、4. 62-4. 64 (2H, m)、5. 21-5. 30 (2H, m)、5. 69-5. 82 (1H, m)、7. 45-7. 50 (1H, m)、8. 17 (1H, s)、8. 28 (1H, s)、8. 78-8. 82 (2H, m)、8. 73-8

. 74 (1H, m)

【0106】

【実施例 26】 (1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルアルゴン雰囲気下、(3S, 4R) - 1 - アリルオキシオキザリル - 3 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オン 51mg のテトラヒドロフラン 1ml 溶液にメチル亜ホスホン酸ジエチルの 30%ヘキサン溶液 0.19ml を加えた。室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物にイソプロピルアルコール 1ml を加え溶媒を留去する操作を 3 度繰り返した後、イソプロピルアルコール 2ml を加えて 2 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた混合物を薄層クロマトグラフィー (10%メタノール/塩化メチレンで展開) で精製することにより (1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリル 26.6mg を得た。

【0107】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$)、1.40 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、3.38 (1H, dd, $J=2.7, 6.9\text{ Hz}$)、3.52 - 3.60 (1H, m)、4.26 - 4.35 (1H, m)、4.40 (1H, dd, $J=2.7, 9.6\text{ Hz}$)、4.71 - 4.91 (2H, m)、5.28 - 5.50 (2H, m)、5.92 - 6.05 (1H, m)、7.44 - 7.49 (1H, m)、8.11 (1H, s)、8.61 (1H, s)、8.78 (1H, dd, $J=1.6, 4.7\text{ Hz}$)、8.84 (1H, dd, $J=1.9, 1.9, 8.0\text{ Hz}$)、9.70 - 9.71 (1H, m)

【0108】

【実施例 27】 (3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - (t - ブチルジメチルシ

リルオキシ) エチル] - 4 - { (1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} - 1 - [4 - ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン - 2 - オン

(a) (3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル - 4 - { (1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} - 1 - [[(4 - ニトロベンジルオキシ) カルボニル] ヒドロキシメチル]] アゼチジン - 2 - オン

(3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オン 0.26 g のトルエン 15 ml 溶液にグリオキシル酸 (4 - ニトロベンジル) エステル 1 水和物 0.14 g を加え、1.5 時間加熱還流した。不溶物を除き、溶媒を留去することにより (3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - { (1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} - 1 - [[(4 - ニトロベンジルオキシ) カルボニル] ヒドロキシメチル] アゼチジン - 2 - オンの粗精製物 0.23 g を得た。

(b) (3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - { (1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} - 1 - [4 - ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン - 2 - オン

アルゴン雰囲気下、(3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - { (1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} - 1 - [[(4 - ニトロベンジルオキシ) カルボニル] ヒド

ロキシメチル] アゼチジン-2-オンの粗精製物 0.23 g のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液にピリジン 0.1 ml を加え、-20℃に冷却した。塩化チオニル 0.09 ml を加え同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル]-4-{ (1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル}-1-[[(4-ニトロベンジルオキシ) カルボニル] クロロメチル] アゼチジン-2-オンの粗精製物を得た。この粗精製物のジメチルホルムアミド 2 ml 溶液にトリフェニルホスフィン 0.26 g、ヨウ化カリウム 0.05 g を加え 60℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより得られた混合物を薄層クロマトグラフィー (10%メタノール/酢酸エチルで展開) で精製して (3S, 4R)-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル]-4-{ (1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル}-1-[4-ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン-2-オン 0.19 g を得た。

【0109】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: -0.90-0.00 (6H, m)、0.75-0.85 (9H, m)、0.90-1.00 (3H, m)、1.40-1.60 (3H, m)、2.60-2.70 (2H, m)、2.70-2.90 (2H, m)、4.80-4.95 (2H, m)、6.65-6.75 (2H, m)、7.4-7.9 (18H, m)、8.15-8.25 (1H, m)、8.70-8.95 (3H, m)、9.70-9.80 (1H, m)

【0110】

[実施例 28] (1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル]-2-[7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-1-メチルカルバペン-2-

エム-3-カルボン酸 (4-ニトロベンジル)

(3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - { (1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2 - オキシエチル} - 1 - [4-ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン-2-オン 54. 6 mg のトルエン 2 ml 溶液を 2. 5 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた混合物を薄層クロマトグラフィー (5 %メタノール/酢酸エチルで展開) で精製することにより、(1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 2 - [7 - (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1 - メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸 (4-ニトロベンジル) 28. 3 mg を得た。

【0111】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 09 (3 H, s)、0. 11 (3 H, m)、0. 87 (9 H, s)、1. 28 (3 H, d, $J=6. 3 \text{ Hz}$)、1. 31 (3 H, d, $J=7. 1 \text{ Hz}$)、3. 36 (1 H, dd, $J=4. 7, 7. 7 \text{ Hz}$)、3. 45-3. 58 (1 H, m)、4. 28-4. 38 (1 H, m)、4. 4 (1 H, dd, $J=3. 0, 9. 9 \text{ Hz}$)、5. 28 (1 H, d, $J=13. 7 \text{ Hz}$)、5. 50 (1 H, d, $J=13. 7 \text{ Hz}$)、7. 43-7. 49 (1 H, m)、7. 68 (2 H, d, $J=8. 8 \text{ Hz}$)、8. 10 (1 H, s)、8. 24 (2 H, d, $J=8. 8 \text{ Hz}$)、8. 58 (1 H, s)、8. 78 (1 H, dd, $J=1. 6, 4. 9 \text{ Hz}$)、8. 83 (1 H, ddd, $J=1. 6, 1. 6, 8. 0 \text{ Hz}$)、9. 71 (1 H, dd, $J=0. 8, 1. 6 \text{ Hz}$)

【0112】

[実施例 29] (3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - { (1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2 - オキシエチル} - 1 - [4-ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン-2-オン

(3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - { (1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2 - オキシエチル} - 1 - [4 - ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン-2-オン 72. 4 mg のメタノール 2 ml 溶液に 5 N-塩酸水溶液 1 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた混合物を薄層クロマトグラフィー (10 % メタノール/塩化メチレンで展開) で精製することにより、(3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - { (1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2 - オキシエチル} - 1 - [4 - ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン-2-オン 46. 9 mg を得た。

【0113】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.9-1.0 (3 H, m), 1.5-1.7 (3 H, m), 2.3-3.1 (3 H, m), 3.60-3.70, 4.0-4.2 (1 H, m), 4.7-5.0, 5.1-5.4 (2 H, m) 6.69 (2 H, d, $J=6.8 \text{ Hz}$), 7.4-7.8 (18 H, m), 8.13-8.27 (2 H, m), 8.78 (2 H, m), 9.71 (1 H, s).

【0114】

[実施例 30] (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [7 - (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 1 - メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸 (4 - ニトロベンジル)

(3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - { (1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2 - オキシエチル} - 1 - [4 - ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン-2

ーオン 46. 9 mg のトルエン 1 ml 溶液を 3 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた混合物を薄層クロマトグラフィー(10%メタノール/塩化メチレンで展開)で精製することにより、(1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (4 - ニトロベンジル) 23. 1 mg を得た。

【0115】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 33 (3H, d, J = 7. 3 Hz)、1. 41 (3H, d, J = 6. 1 Hz)、3. 43 (1H, dd, J = 3. 0, 6. 4 Hz)、3. 60 (1H, m)、4. 35 (1H, m)、4. 49 (1H, dd, J = 2. 9, 9. 7 Hz)、5. 22 (1H, d, J = 13. 9 Hz)、5. 50 (1H, d, J = 13. 6 Hz)、7. 46 (1H, ddd, J = 0. 7, 4. 9, 8. 1 Hz)、7. 67 (2H, d, J = 8. 8 Hz)、8. 11 (1H, s)、8. 17 (2H, d, J = 8. 8 Hz)、8. 53 (1H, s)、8. 76 (1H, dd, J = 1. 7, 4. 8 Hz)、8. 84 (1H, dt, J = 2. 0, 7. 9 Hz)、9. 69 (1H, dd, J = 0. 7, 2. 2 Hz)

【0116】

[実施例 31] (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オン

2 - ヨード - 7 - トリエチルシリルオキシ (ピリジン - 3 - イル) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 0. 12 g のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を -60℃に冷却し、臭化エチルマグネシウムの 0. 89 M テトラヒドロフラン溶液を 0. 31 ml 加え、同温度で 1 時間攪拌した。この反応混合物に (3S, 4R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1R) - 1 - (4 - ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル) エチル

アゼチジン-2-オン 0.23 g のテトラヒドロフラン (0.7 ml) 溶液を加えて室温で3時間攪拌した。この反応混合物を20%塩化アンモニウム水溶液に加えて、酢酸エチル (20 ml) で2回抽出した。有機層を合わせて1N塩酸2 ml と20%食塩水18 ml の混液、5%重曹水 (20 ml)、20%食塩水 (20 ml) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) で精製することにより、(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル]-3-[(1R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル]-4-{(1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル) トリエチルシリルオキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル} アゼチジン-2-オン 94 mg を得た。

【0117】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.03 (3H, s), -0.02 (3H, s), 0.68 (6H, m), 0.85 (9H, 2s), 0.94 (13H, m), 1.55 (3H, m), 2.63-2.87 (2H, m), 3.80-3.99 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.62-4.74 (2H, m), 5.19-5.27 (2H, m), 6.03 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.56-7.86 (16H, m), 8.03 (1H, m), 8.55 (1H, m), 8.78 (1H, m).

MS (FAB⁺) m/z 987 (M^+)

【0118】

[実施例32] (3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル]-3-[(1R)-1-(t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル]-4-{(1R)-1-メチル-2-[7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル} アゼチジン-2-オン

2-ブロモ-7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.24 g のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を-60℃に冷

却し、臭化エチルマグネシウムの0.89Mテトラヒドロフラン溶液を0.84 ml加え、同温度で1時間攪拌した。この反応混合物に(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-(4-ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル)エチル]アゼチジン-2-オン0.60gのテトラヒドロフラン1ml溶液を加えて室温で4時間攪拌した。この反応混合物を20%塩化アンモニウム水溶液に加えて、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて10%食塩水(20ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製することにより、(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-{(1R)-1-メチル-2-[7-ジメトキシ(ピリジン-3-イル)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]}-2-オキシエチル}アゼチジン-2-オン0.37gを得た。

【0119】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : -0.06 (3H, s), -0.05 (3H, s), 0.81 (9H, s), 0.90 (3H, 2s), 1.49 (3H, m), 2.39 (1H, m), 2.64-2.86 (1H, m), 3.21 (3H, 2s), 3.76-4.04 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.67 (1H, m), 5.12-5.43 (2H, m), 6.04 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.52-7.81 (15H, m), 7.90 (1H, m), 7.95-8.04 (2H, m), 8.51 (1H, m), 8.76 (1H, m).

MS (FAB⁺) m/z 917 (M⁺)

【0120】

[実施例33] (3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-{(1R)-1-メチル-2-[7-ジメトキシ(ピ

リジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキソエチル} アゼチジン-2-オン

実施例 32 記載の方法と同様にして、2-ブロモ-7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.25 g と (3S, 4R) -1- [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] -3- [(1R) -1- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4- [(1R) -1- (ピバロイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン-2-オン 0.63 g より表題化合物 66 mg を得た。

【0121】

[実施例 34] (3S, 4R) -1- [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] -3- [(1R) -1- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4- { (1R) -1-メチル-2- [7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキソエチル} アゼチジン-2-オン

実施例 32 記載の方法と同様にして、2-ブロモ-7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.25 g と (3S, 4R) -1- [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] -3- [(1R) -1- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4- [(1R) -1- (4-メトキシベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン-2-オン 0.66 g より表題化合物 0.27 g を得た。

【0122】

[実施例 35] (3S, 4R) -1- [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] -3- [(1R) -1- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4- { (1R) -1-メチル-2- [7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキソエチル} アゼチジン-2-オン

実施例 32 記載の方法と同様にして、2-ブロモ-7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.35 g と (3S, 4R) -1- [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル

〕-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル]-4-[(1R)-1-(4-ジエチルアミノベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン-2-オン 1.01 g より表題化合物 0.51 g を得た。

【0123】

[実施例 36] (3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-{ (1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル} アゼチジン-2-オン

(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル]-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-(7-ジメトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル)-2-オキソエチル] アゼチジン-2-オン 113 mg にメタノール 0.5 ml を加えて溶解し、5N塩酸 0.5 ml を加えて 45℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、5%重曹水を加え中和して酢酸エチル 20 ml で抽出した。水層を酢酸エチル 10 ml で再抽出し、有機層を合わせて 10%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=15:1) で精製することにより、(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-{ (1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル} アゼチジン-2-オン 86 mg を得た。

【0124】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.67 (3H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.43-3.02 (3H, m), 3.86-4.18 (2H, m), 4.53-4.70 (2H, m), 5.08-5.53 (2H, m), 6.13 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.51-7.79 (16H, m), 8.23 (1H, m), 8.79 (2H, m), 9.7

1 (1 H, m) .

MS (FAB⁺) m/z 757 (M⁺)

【0125】

[実施例 37] (3 S, 4 R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1 R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - [7-ジエトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン-2-オン

2-ブromo-7-ジエトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0.38 g のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液を -35℃ に冷却し、これに臭化エチルマグネシウムの 0.89 M-テトラヒドロフラン溶液を 1.2 ml 加え、同温度で 45 分間攪拌した。この反応混合物を -70℃ に冷却し、(3 S, 4 R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1 R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - (4-ジエチルアミノベンゾイルオキシカルボニル) エチル] アゼチジン-2-オン 0.88 g のテトラヒドロフラン 1.5 ml 溶液を加え、攪拌下、-45℃ から室温まで 4 時間で昇温させた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を希塩酸、希重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5~10% メタノール/酢酸エチル) で精製することにより (3 S, 4 R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1 R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - [7-ジエトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン-2-オン 0.58 g を得た。

【0126】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: -0.06 (3H, s)、-0.04 (3H, s)、0.81 (9H, s)、0.8-0.9 (3H, m)、1.2-1.3 (6H, m)

、1. 4-1. 6 (3H, m)、2. 6-2. 7 (1H, m)、2. 7-3. 0 (2H, m)、3. 3-3. 5 (4H, m)、3. 7-4. 0 (1H, m)、4. 1-4. 3 (1H, m)、4. 5-4. 7 (2H, m)、5. 1-5. 3 (1H, m)、5. 3-5. 5, 6. 0-6. 1 (1H, m)、7. 2-7. 3 (1H, m)、7. 5-7. 7 (9H, m)、7. 7-7. 9 (6H, m)、7. 9-8. 0 (2H, m)、8. 45-8. 55 (2H, m)、8. 7-8. 8 (1H, m)

【0127】

【実施例38】 (3S, 4R) -1- [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] -3- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -4- [(1R) -1-メチル-2- [7- (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキシエチル] アゼチジン-2-オン

(3S, 4R) -1- [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] -3- [(1R) -1- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -4- [(1R) -1-メチル-2- [7-ジエトキシ (ピリジン-3-イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキシエチル] アゼチジン-2-オン 0.53gのメタノール 2.5ml 溶液に室温で5N-塩酸水溶液 2.5ml を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を希重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%重曹水、20%塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2~7.5%メタノール/塩化メチレン) で精製することにより (3S, 4R) -1- [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] -3- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -4- [(1R) -1-メチル-2- [7- (ピリジン-3-イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-2-イル] -2-オキシエチル] アゼチジン-2-オン 0.41gを得た。NMRによる分析結果は、実施例36の分析結果と一致した。

【0128】

【実施例39】 (1S, 5R, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル

】-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリル(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン0.76 gにトルエン20 mlを加え、2時間加熱還流した。溶媒を濃縮して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5~10%メタノール/酢酸エチルで溶出)で精製し、目的物を含む溶出液を濃縮して得られた個体をヘキサン:酢酸エチル=1:1溶液で洗浄して、(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリル0.38 gを得た。NMRによる分析結果は、実施例26の分析結果と一致した。

【0129】

[実施例40] (3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン

2-ブロモ-7-(ピリジン-3-イル)ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.18 gのテトラヒドロフラン2 ml溶液を氷水浴で冷却し、これに臭化エチルマグネシウムの0.89 M-テトラヒドロフラン溶液を0.6 ml加え、同温度で1時間攪拌した。この反応混合物を-60℃に冷却し、(3S, 4R)-1-[アリルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-(4-ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル)エチル]アゼチジン-2-オン0.48 gのテトラヒドロフラン1.2 ml溶液を加え、攪拌下、-45℃から室温まで4時間で昇温させた。反応混合物

に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を希塩酸、希重曹水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5～7%メタノール/塩化メチレン）で精製することにより（3S, 4R）-1-[アリルオキシカルボニル（トリフェニルホスホラニリデン）メチル]-3-[（1R）-1-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）エチル]-4-[（1R）-1-メチル-2-[7-（ピリジン-3-イル）ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキシエチル]アゼチジン-2-オン 0.21 gを得た。

【0130】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.06 (3H, s)、-0.02 (3H, m)、0.83 (9H, s)、0.9-1.0 (3H, m)、1.5-1.6 (3H, m)、2.59 (6H, s)、2.5-3.0 (3H, m)、3.8-4.1 (1H, m)、4.1-4.4 (2H, m)、4.6-4.8 (2H, m)、5.2-5.4 (1H, m)、7.3-7.4 (1H, m)、7.5-7.7 (9H, m)、7.8-7.9 (6H, m)、8.0-8.1 (1H, m)、8.1-8.3 (2H, m)、8.65-8.75 (1H, m)、8.9-9.0 (1H, m)

【0131】

[実施例 41] (1S, 5R, 6S)-6-[（1R）-1-ヒドロキシエチル]-2-[7-（ピリジン-3-イル）カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリル（3S, 4R）-1-[アリルオキシカルボニル（トリフェニルホスホラニリデン）メチル]-3-[（1R）-1-（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）エチル]-4-[（1R）-1-メチル-2-[7-（ピリジン-3-イル）ジメチルヒドラゾノイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキシエチル]アゼチジン-2-オン 0.21 g のメタノール 1 ml 溶液に室温で 5N-塩酸水溶液 1 ml を加え、50℃で 8 時間攪拌した。反応混合物を希重曹水で中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を 5%重曹水、20%塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して（3S

、4 R) - 1 - [アリルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] アゼチジン - 2 - オンの粗精製物を得た。この粗精製物にトルエン 5 ml を加え、2.5 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた混合物を薄層クロマトグラフィー (10% メタノール/塩化メチレンで展開) で精製することにより (1 S, 5 R, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリル 64.1 mg を得た。NMR による分析結果は、実施例 26 の分析結果と一致した。

【0132】

[実施例 42] (3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - ジメトキシ (ピリジン - 3 - イル) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] - 1 - [4 - ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン - 2 - オン

実施例 32 に記載の方法と同様にして、2 - ブロモ - 7 - ジメトキシ (ピリジン - 3 - イル) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール 0.36 g と (3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - (4 - ジメチルアミノベンゾイルオキシカルボニル) エチル] - 1 - [4 - ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - アゼチジン - 2 - オン 1.09 g より (3 S, 4 R) - 3 - [(1 R) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - [7 - ジメトキシ (ピリジン - 3 - イル) メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル] - 1 - [4 - ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン - 2 - オン 0.54 g を得た。

【0133】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.10 (6H, m), 0.80 (9H, 2s), 0.96 (3H, m), 1.46 (3H, m), 2.64-2.89 (3H, m), 3.53 (3H, 3s), 3.51-3.93 (1H, m), 4.82-5.34 (2H, m), 6.71 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.26 (1H, m), 7.48-7.91 (16H, m), 7.99 (1H, s), 8.20 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.52 (1H, m), 8.75 (1H, m).

MS (FAB⁺) m/z 1012 (MH^+)

【0134】

[実施例 43] (3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - { (1R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} - 1 - [4 - ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン - 2 - オン

実施例 36 に記載の方法と同様にして、(3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - (t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - 4 - { (1R) - 1 - メチル - 2 - [7 - ジメトキシ (ピリジン - 3 - イル) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} - 1 - [4 - ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン - 2 - オン 110mg より (3S, 4R) - 3 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - { (1R) - 1 - メチル - 2 - [7 - (ピリジン - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 2 - イル] - 2 - オキソエチル} - 1 - [4 - ニトロベンジルオキシカルボニル (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] アゼチジン - 2 - オン を 84mg 得た。NMR による分析結果は、実施例 29 の分析結果と一致した。

【0135】

MS (FAB⁺) m/z 852 (MH^+)

【0136】

[実施例 44] (1S, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル

】-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 (4-ニトロベンジル)

実施例30記載の方法と同様にして、(3S, 4R)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-{(1R)-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-2-オキソエチル}-1-[4-ニトロベンジルオキシカルボニル(トリフェニルホスホラニリデン)メチル]アゼチジン-2-オン 84 mg より (1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 (4-ニトロベンジル) 48 mg を得た。NMRによる分析結果は、実施例30の分析結果と一致した。

【0137】

MS (FAB⁺) m/z 574 (MH⁺)

【0138】

[参考例1] ヨウ化 (1S, 5R, 6S)-2-[7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリル

(1S, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[7-(ピリジン-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリル 1.46 g のメタノール 4.5 ml 溶液に 2-ヨードアセトアミド 1.13 g を加え、40℃で22時間攪拌した。メタノール 8 ml を加えて希釈した反応混合物を酢酸エチル 180 ml に滴下して得られた粉末を濾取することによりヨウ化 (1S, 5R, 6S)-2-[7-(1-カルバモイルメチルピリジニウム-3-イル)カルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-イル]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリル 1.80 g を得た。

【0139】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.18 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、1.24 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$)、3.43 (1H, dd, $J=2.5, 5.5\text{ Hz}$)、3.74-3.85 (1H, m)、3.98-4.35 (1H, m)、4.35 (1H, dd, $J=2.7, 9.6\text{ Hz}$)、4.70-4.90 (2H, m)、5.17 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$)、5.23-5.39 (1H, m)、5.42-5.50 (1H, m)、5.55 (2H, s)、5.90-6.03 (1H, m)、7.76 (1H, s)、8.07 (1H, s)、8.37 (1H, dd, $J=6.3, 8.2\text{ Hz}$)、8.58 (1H, s)、8.71 (1H, s)、9.15 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、9.58 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$)、9.76 (1H, s)

【0140】

[参考例2] (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1 - カルバモイルメチルピリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート

ジメドン0.28g、重曹0.13g、亜リン酸トリエチル0.06mlの水1ml、テトラヒドロフラン3ml溶液を室温で10分間攪拌した後、雰囲気アルゴン置換し酢酸パラジウム22.4mgを加え10分間攪拌した。ヨウ化(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1 - カルバモイルメチルピリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシル酸アリル0.66gを加え40℃で2時間攪拌した。反応混合物を氷水浴で30分間攪拌し、生じた沈殿を濾取することにより(1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1 - カルバモイルメチルピリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレートの粗精製物0.47gを得た。この粗精製物を水2mlに溶解し、孔径0.45 μm のフィルターでろ過、0.5mlの水で3回洗浄し、ろ液、洗液を合わせ4℃で12時間攪拌

した。生じた沈殿をろ濾取することにより (1S, 5R, 6S) - 2 - [7 - (1 - カルバモイルメチルピリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール - 2 - イル] - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチルカルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート 0.35 g を得た。

【0141】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.15 - 1.25 (6H, m)、3.15 (1H, dd, $J=2.7, 6.9\text{ Hz}$)、3.43 - 3.53 (1H, m)、3.90 - 4.00 (1H, m)、4.10 (1H, d, $J=2.5, 9.3\text{ Hz}$)、5.07 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$)、5.07 - 5.20 (2H, m)、7.75 (1H, s)、8.28 (1H, s)、8.34 (1H, s)、8.31 - 8.36 (2H, m)、9.15 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$)、9.51 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$)、9.79 (1H, s)

【0142】

【発明の効果】

本発明者らは、式 (1) の化合物を、カルバペネム環形成条件下で処理する工程を含み、必要であれば、保護基を除去する工程および/または酸化する工程を実施することからなる、安全性が高く、製造コストが安価である式 (2) の化合物の製造法を見出し、本発明に至った。

また、式 (1)、式 (3)、式 (6)、式 (8)、式 (14) の化合物はカルバペネム環上の 2 位に 7 - (1 - カルバモイルメチルピリジニウム - 3 - イル) カルボニルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾール基を有するカルバペネム誘導体 (18) の製造中間体として有用である。

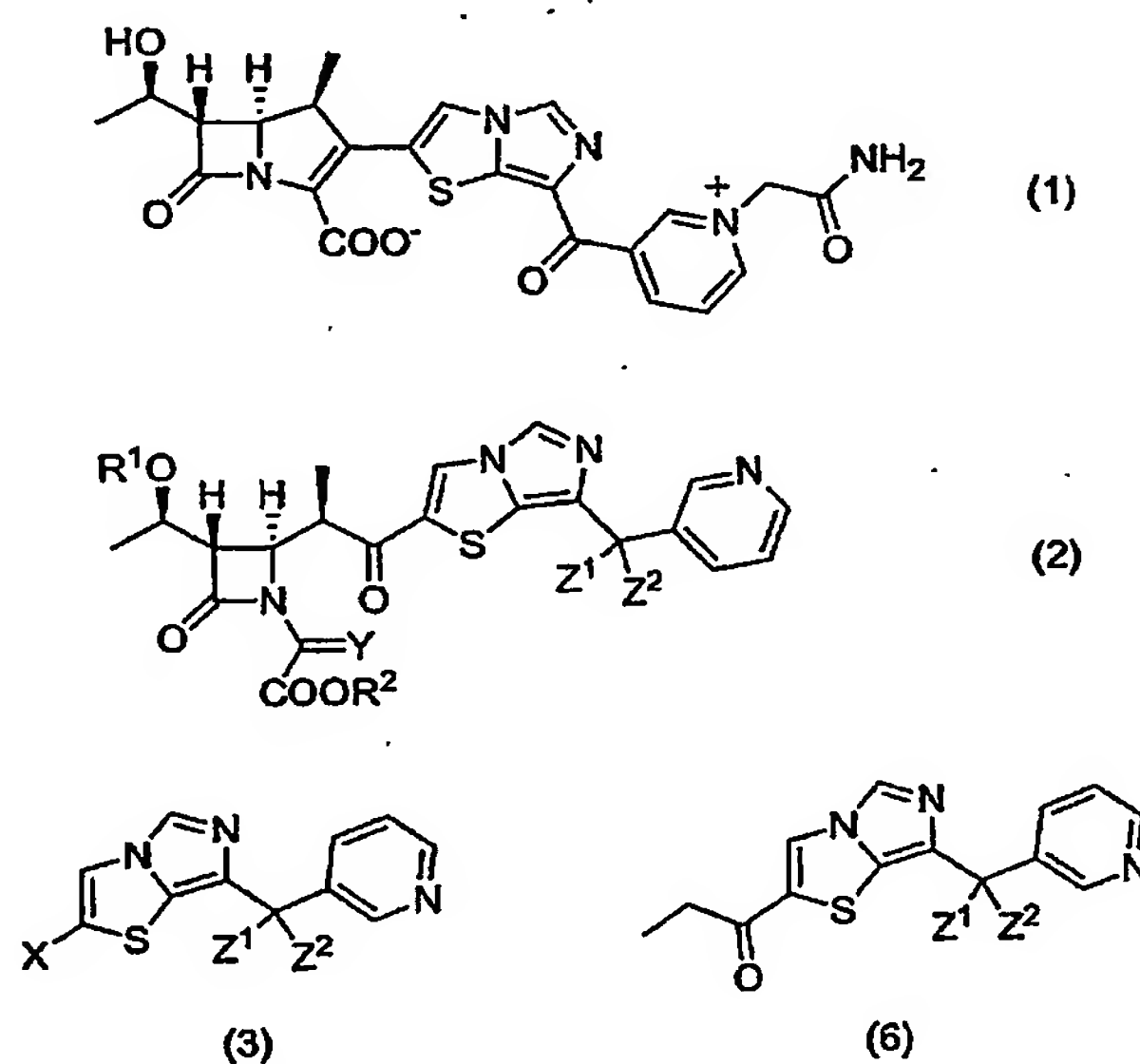
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、カルバペネム環上の1位に β 配置のメチル基を有し、2位に置換イミダゾ[5, 1-b]チアゾール基を有するカルバペネム誘導体を効率的に安全に、かつ安価に製造する方法、およびその方法に用いる製造中間体を提供する。

【解決手段】 本発明は、式(2)の化合物をカルバペネム環形成条件下で処理する工程を含んでなる式(1)化合物の製造法、および、式(2)の化合物、式(3)または、式(6)の化合物、およびそれらより式(2)の化合物を製造する方法を提供する。

【化1】



【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 3 6 1 7 5 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 6 0 9 1]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋 2 丁目 4 番 1 6 号

氏 名

明治製菓株式会社